André Janssens
Rue Vanderkindere 115
Uccle-Bruxelles.

André Janssens
Rue Vanderkindere 115
Uccle-Bruxelles.

Microbes et Toxines

PASTEUR

ÉLÈVE A L'ÉCOLE NORMALE (1843-1846)

Dessin à la mine de plomb, de Lebayle
d'après un daguerréotype.
Appartient à M. Vallery-Radot.

Bibliothèque de Philosophie scientifique

Dr ÉTIENNE BURNET

DE L'INSTITUT PASTEUR

Microbes et Toxines

AVEC UNE INTRODUCTION

DE

ÉLIE METCHNIKOFF

71 figures dans le texte et un portrait inédit de Pasteur

PARIS

ERNEST FLAMMARION, ÉDITEUR

26, RUE RACINE, 26

1911

Droits de traduction et de reproduction réservés pour tous les pays, y compris la Suède et la Norvège.

Droits de traduction et de reproduction réservés
pour tous les pays.

Copyright 1911

by Ernest Flammarion.

André Janssens
Rue Vanderkindere 115
Uccle-Bruxelles.

à M. le Docteur

ÉMILE ROUX

DIRECTEUR
DE L'INSTITUT PASTEUR

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/bwb_P9-CDP-588

INTRODUCTION

La publication dans la Bibliothèque de Philosophie scientifique d'un volume sur les microbes était tout indiquée, car la microbiologie prend tous les jours une place de plus en plus importante dans l'ensemble de la philosophie. Bien que découverts depuis plus de deux cents ans, les microbes ont été pendant très longtemps négligés et ce n'est que dans la seconde moitié du dernier siècle qu'on détermina leur vrai rôle.

Déjà Ehrenberg, au milieu du XIX^e^ siècle, avait pressenti l'importance des organismes microscopiques dans l'évolution et dans la vie de notre planète. La découverte des débris fossiles de Diatomées et des Foraminifères lui faisait apprécier la part très large que ces êtres minuscules ont prise dans la constitution de l'écorce terrestre.

Il ne manquait pas de savants prêts à attribuer un rôle important aux microbes dans les phénomènes des fermentations et des maladies, mais ce n'est que depuis les travaux de Pasteur que cette vérité a été définitivement prouvée et est entrée dans notre patrimoine commun.

Depuis longtemps on a établi les rapports réciproques entre le règne animal et le règne végétal, les animaux fournissant l'acide carbonique et la nourri-

ture aux plantes qui, de leur côté, nourrissent les animaux avec leurs substances organiques et leur fournissent l'oxygène. Plus tard, il a été reconnu qu'entre les deux règnes se place le monde des microbes. Ce sont eux qui transforment la matière animale livrée par les cadavres et les déchets organiques en corps plus simples, nitrates et sels ammoniacaux, assimilables par les plantes qui nous servent de nourriture. Ce sont encore les microbes qui rendent certains produits végétaux et animaux agréables à la consommation. Tels sont les moûts de raisin et de bière, les choux, les pommes, le lait, transformés par les microbes en vin, bière, choucroute, cidre, kéfir, fromages, etc.

C'est grâce à Pasteur que le rôle des microbes a été établi dans tous ces cas de putréfaction et de fermentation. Une fois cette vérité établie, il a été plus facile d'aborder le problème des maladies infectieuses.

Putréfaction et suppuration ont été depuis des siècles reconnues comme des phénomènes de même ordre. Le pus putréfié, les matières fécales sentant la pourriture, l'urine qui sort de la vessie en état de décomposition indiquaient l'infection de l'organisme et partant un état de souffrance, la maladie.

Bien que certains microbes, comme la bactéridie charbonneuse, aient été observés avant les grandes découvertes de Pasteur, ce n'est qu'à la suite de ces découvertes que l'on comprit le rôle fondamental des êtres microscopiques dans les maladies. Les travaux de Lister en chirurgie et ceux de Davaine et de Koch sur le « sang de rate » ont réalisé l'application de la doctrine pasteurienne à la chirurgie et à la médecine.

Pasteur lui-même, avec la pléiade de ses élèves, s'associa à ce mouvement qui, au bout de peu d'années, révolutionna la science médicale et lui apporta la découverte de plusieurs vaccins préventifs, tels que les vaccins anticharbonneux et antirabique.

L'école de Pasteur en France et celle de Koch en

Allemagne ont réussi à élucider nombre de questions médicales de la plus grande importance et à en faire l'utilisation pratique.

Grâce à tous ces travaux, dont la quantité s'est accrue dans ces dernières années d'une façon extraordinaire, tout un monde de microbes bienfaisants et malfaisants s'est révélé à l'humanité. Ces nouvelles connaissances ont largement contribué à la diminution de la morbidité et de la mortalité et ont fait espérer pour l'humanité un avenir plus heureux.

Les microbes logés dans notre corps y ont installé une vraie fabrique de poisons qui abrègent notre existence en nous imprégnant de leurs sécrétions et en lésant nos organes les plus précieux, tels que les artères, le cerveau, le foie et les reins. L'homme ne pouvant arriver au terme de sa vie, l'humanité s'est trouvée malheureuse et prête à accepter n'importe quelle solution du problème du bonheur. Mais les progrès réalisés par la microbiologie font espérer que c'est cette science qui débarrassera les hommes de la crainte de la mort en leur permettant d'atteindre le vrai but de l'existence.

Il est bien temps que la science des microbes sorte des laboratoires et des chaires et se présente au grand public, pour faciliter l'application la plus large de ses bienfaits.

Il était tout naturel que le fondateur de cette Bibliothèque de Philosophie scientifique s'adressât à l'Institut Pasteur pour un exposé de l'état actuel de la science des microbes et des toxines. Sans parler de ce que le mouvement est sorti du laboratoire de Pasteur et s'est continué dans l'Institut qui porte son nom et qui abrite encore un de ses plus illustres collaborateurs en la personne du Dr Roux, c'est dans cet Institut que l'on poursuit des travaux sur toutes les branches de la microbiologie. A commencer par des études sur les substances colloïdes et les lois

physico-chimiques qui les régissent, c'est à l'Institut Pasteur que l'on étudie les ferments et les fermentations ainsi que les processus chimiques qui touchent à la vie et à la guérison des maladies. C'est dans cet Institut aussi que l'on travaille avec zèle sur les microbes infectieux et les moyens de les combattre. Plusieurs laboratoires spéciaux y sont consacrés aux recherches sur les maladies exotiques. Enfin l'Hôpital Pasteur a été créé pour recevoir des malades atteints de toutes sortes de maladies infectieuses.

Si Pasteur revoyait son Institut, il serait étonné des grands changements qui se sont produits dans sa maison et dans la science des microbes en général. Il lui faudrait du temps pour se mettre au courant des progrès réalisés. Et cependant, malgré tout ce qui a été fait, il reste encore beaucoup de travail pour l'avenir. Bien des fléaux attendent toujours leurs remèdes. Pour la tuberculose, bien que l'étude en soit avancée d'une façon extraordinaire, la solution définitive du problème est réservée à l'avenir. La grande question du cancer, si importante et si difficile, est à peine entamée. Il reste à découvrir les microbes de plusieurs maladies, telles que la rage, la scarlatine et la rougeole, qui sont peut-être des microbes filtrants, invisibles avec nos meilleurs microscopes.

Le champ des maladies infectieuses s'étend de plus en plus avec les progrès de la microbiologie. Voilà que certaines maladies des « échanges nutritifs » commencent à rentrer dans ce cadre. L'artériosclérose, cette affection si répandue et si apte à abréger notre existence, se présente comme le résultat de l'action de notre flore intestinale. On pourra peut-être, avant qu'il soit longtemps, expliquer le diabète sucré, la goutte et les rhumatismes par l'action de quelques microbes nuisibles.

Même dans les problèmes d'hygiène qui touchent à

l'ordre social, la microbiologie prend une place prépondérante. Le grand problème de l'alimentation rationnelle, que l'on pensait résoudre par des procédés de chimie et de physique, doit nécessairement être étudié par des méthodes de microbiologie, étant donné que les microbes intestinaux exercent un rôle des plus importants dans tout ce qui touche à la nutrition. Il ne suffit pas d'établir la valeur nutritive d'un aliment par le nombre des calories qu'il contient ; il faudra encore préciser ses rapports avec la flore intestinale au point de vue de la production des poisons microbiens.

M. Gustave Le Bon avait souhaité que je réunisse dans un petit volume de sa bibliothèque l'ensemble des connaissances sur les microbes et les toxines. Je lui ai conseillé de s'adresser de préférence à un de mes jeunes collègues, et je lui désignai particulièrement M. le Dr Burnet. Je suis heureux de constater que je ne pouvais pas mieux choisir. Malgré les grandes difficultés qu'il y avait à exposer dans un espace restreint le résultat de travaux innombrables, accumulés sur les microbes et leurs poisons et poursuivis dans les directions les plus variées, M. Burnet a su accomplir cette tâche d'une façon remarquable. Je suis persuadé que les lecteurs partageront mon avis et je souhaite à ce livre la plus large extension.

Élie Metchnikoff.

Paris, 21 mars 1911.

Microbes et Toxines

CHAPITRE I

FONCTIONS GÉNÉRALES DES MICROBES LES CYCLES DU CARBONE ET DE L'AZOTE

La circulation de la matière; assimilation et désassimilation. Vues de Lavoisier. Cycles du carbone et de l'azote. Rôle des microbes : I. Ameublissement du sol et formation de la terre arable. II. Fermentation des substances ternaires; décomposition des amidons et des celluloses. Les fumiers. Hypothèses sur la formation des charbons de terre. III. Putréfaction des matières albuminoïdes. IV. Nitrification et dénitrification : dans l'agriculture; dans l'épuration biologique des eaux d'égout. V. Fixation de l'azote atmosphérique dans le sol : par les bactéries libres; par les bactéries associées aux algues; par les bactéries des nodosités des Légumineuses. — Notion des microbes utiles : fermentations alimentaires et industrielles.

Presque toute la matière vivante est formée d'eau, c'est-à-dire d'oxygène et d'hydrogène, et de composés du carbone et de l'azote. D'autres corps peuvent faire partie des tissus des animaux et des végétaux, par exemple le soufre, le fer, l'arsenic et le bore; mais on connaît le mouvement d'ensemble de la matière et de la vie lorsque l'on suit la circulation du carbone et de l'azote.

L'être vivant rend à la nature ses aliments et sa substance, soit par ses excrétions, soit en se décomposant après sa mort. Les éléments mis en liberté rentrent dans des corps organisés, ces échanges et

cette circulation sont la vie même. Nous abusons du droit de juger les choses de notre point de vue lorsque nous opposons l'un à l'autre, comme deux contraires, la vie et la mort. La vie s'oppose tout au plus à l'inertie. La mort est un accident particulier, la vie est le phénomène universel. Ses premiers ouvriers sont les microbes, et les décompositions et recompositions de la matière vivante ne peuvent s'accomplir que par eux.

La vie sans les microbes n'est pas concevable aujourd'hui. Cela ne veut pas dire que les microbes aient été à la surface de la terre les premiers êtres vivants. Il est d'autant plus difficile de se faire une idée sur leur origine que sans doute ils ont évolué et qu'ils n'ont pas toujours été ce qu'ils sont maintenant. Sous des formes que nous ne pouvons soupçonner, la vie a pu apparaître bien longtemps avant l'existence des formes microbiennes ; mais les microbes ont été les grands ouvriers de son extension et de son invasion dans le monde.

Dans le monde d'aujourd'hui, l'assimilation et la désassimilation des substances organiques sont des fonctions de cellules, qui s'accomplissent grâce à une infinité de diastases. Ces cellules sont les cellules des tissus animaux et végétaux, et des cellules isolées, les microbes. Il ne faudrait pas trop opposer les cellules microbiennes, parce qu'elles sont disjointes les unes des autres, aux cellules des tissus, parce que celles-ci sont organisées en systèmes. Dans la nature les microbes peuvent exister, mais ne fonctionnent guère isolément. Par exemple, dans le sol, les bactéries qui fixent l'azote agissent assez comme un tissu de très grande extension. Les ouvriers sont toujours des cellules.

Pour tracer en peu de mots le cycle de la matière organique, on ne peut encore mieux faire que de citer cette page célèbre de Lavoisier :

« Les végétaux puisent dans l'air qui les environne, dans l'eau et en général dans le règne minéral, les matériaux nécessaires à leur organisation. Les animaux se nourrissent ou de végétaux ou d'autres animaux qui ont été eux-mêmes nourris de végétaux, en sorte que les matières qui les forment sont toujours, en dernier résultat, tirées de l'air ou du règne minéral.

« Enfin, la fermentation, la putréfaction et la combustion rendent perpétuellement à l'air de l'atmosphère et au règne minéral les principes que les végétaux et les animaux en ont empruntés.

« Par quels procédés la nature opère-t-elle cette merveilleuse circulation entre les deux règnes ? Comment parvient-elle à former des substances combustibles, fermentescibles et putrescibles avec des combinaisons qui n'avaient aucune de ces propriétés ? Ce sont des mystères impénétrables. On entrevoit cependant que, puisque la combustion et la putréfaction sont les moyens que la nature emploie pour rendre au règne minéral les matériaux qu'elle en a tirés pour former des végétaux et des animaux, la végétation et l'animalisation doivent être des opérations inverses de la combustion et de la putréfaction ».

Les plantes vertes prennent le carbone à l'acide carbonique de l'atmosphère. Par la fonction chlorophyllienne, elles incorporent le carbone à l'état d'amidon, de cellulose, de sucres et de graisses. Cette synthèse de composés ternaires est une accumulation d'énergie. Une plante verte que l'on confine dans l'obscurité brûle ses hydrocarbones et les rend à l'atmosphère. Une plante qui meurt restitue ses hydrocarbones par une série de décompositions, sous forme d'acide carbonique et d'eau. Une plante qui est mangée par un animal fournit à l'animal du glycogène et des graisses, qui seront convertis en travail musculaire et en travail respiratoire. Les

animaux qui meurent rendent leurs hydrocarbones à la nature, comme les plantes mortes. Les végétaux sans chlorophylle et les animaux dépensent l'énergie accumulée par les végétaux à chlorophylle, et dérivée tout entière de l'énergie solaire.

L'azote existe dans l'atmosphère, d'où il passe dans le sol. Il existe dans les déjections des animaux vivants et dans les cadavres de végétaux et d'animaux qui pourrissent à la surface de la terre. Il s'accumule dans l'humus : les plantes utilisent les matières azotées de l'humus à l'état de sels ammoniacaux et de nitrates, elles en forment les substances quaternaires, — les albumines végétales. Les animaux qui mangent les plantes en tirent les albumines animales. Les animaux et végétaux en décomposition et les excrétions des animaux restituent au sol fertile leur azote.

Les animaux sont en un certain sens les parasites des végétaux, puisqu'ils sont incapables de former par eux-mêmes, à partir des éléments minéraux, des hydrocarbones et des substances protéiques. Chez les végétaux mêmes, la formation des composés quaternaires est tributaire de la fonction chlorophyllienne, sans laquelle il ne se formerait pas d'hydrates de carbone, indispensables à la plante pour l'élaboration des éléments azotés de l'humus. Les végétaux à chlorophylle sont eux-mêmes tributaires de la lumière solaire. La vie est un hymne au soleil.

Dans ce cycle du carbone et de l'azote, toutes les opérations ne sont pas faites par les microbes, car ils ne sont pour rien dans l'assimilation chlorophyllienne et dans la digestion animale. Mais c'est eux qui entretiennent la provision de matière organique où puise la vie animale et végétale, c'est eux qui ramènent à la circulation les éléments qui s'étaient un instant immobilisés dans la substance des animaux et des plantes : ils rendent à la vie ce qui a déjà vécu. C'est eux aussi

qui préparent le sol pour la végétation et pour la culture : ils accumulent dans le sol l'azote que nous mangerons avec les céréales.

Ils accomplissent le mystère impénétrable dont parlait Lavoisier.

Ils préparent la matière première de la vie. Leur action est universelle comme celle de l'eau et comme celle de la lumière.

Les découvertes de Pasteur n'ont pas seulement révolutionné la médecine. Elles ont rénové la science et la pratique de la culture et des industries agricoles.

I. — AMEUBLISSEMENT DU SOL ET FORMATION DE LA TERRE ARABLE

Ce ne sont pas les microbes qui ont rompu, crevassé, pulvérisé les roches qui formaient l'enveloppe de la terre refroidie. Mais dès qu'il y a eu quelque part de l'eau et des phosphates alcalins, algues et bactéries ont pu s'installer et, l'acide carbonique aidant, pousser plus loin le premier ameublissement.

Dans les roches dites *pourries*, Müntz a trouvé les microbes nitrificateurs : le ferment nitrique a envahi le Faulhorn, montagne de l'Oberland bernois, près de Grindelwald, constituée par un calcaire schisteux noir et friable, en voie d'émiettement. Il y a donc une sorte de putréfaction des roches (bases alcalines et alcalino-terreuses). D'après Fausto Sestini, l'acide carbonique produit par la respiration des racines des plantes hâte la désagrégation des feldspaths.

Mousses, lichens, algues et bactéries préparent le terrain pour les végétaux plus élevés. Plus il apparaît de plantes, plus il s'en décompose. Ainsi l'humus s'est peu à peu étendu sur la terre.

II. — FERMENTATION DES SUBSTANCES TERNAIRES

Ces fermentations rendent à la circulation les hydrates de carbone des animaux et des plantes.

Pour décomposer les sucres, les amidons, les graisses, les glucosides, les celluloses, il faut des séries de fermentations qui se préparent la besogne les unes aux autres. Les anaérobies disloquent les molécules organiques ; les aérobies achèvent surtout les combustions. Quand les bactéries n'y suffisent pas, les moisissures travaillent. A la fin, il n'y a plus que de l'acide carbonique et de l'eau. Toutes les opérations que nos analyses distinguent et formulent d'une façon abstraite s'associent, se succèdent et se limitent mutuellement dans la nature[1].

Les levures transforment les sucres en acide carbonique et en alcool. L'alcool attaqué par les ferments acétiques donne de l'acide acétique. A la longue, le *Bacterium aceti* peut transformer le vinaigre en acide carbonique et en eau. Le *Mycoderma vini* brûle à la fois l'alcool et l'acide acétique, et donne de l'acide carbonique et de l'eau. Le sucre contenu dans le liquide de Raulin, par exemple, est attaqué par l'*Aspergillus niger*, qui donne, entre autres produits, de l'acide oxalique. Diverses moisissures et bactéries transforment l'amidon en sucre, les moisissures surtout parachèvent la combustion et donnent de l'acide carbonique et de l'eau.

Du lait abandonné à lui-même fermente, il se forme de l'acide lactique ; cet acide rencontrant un carbonate alcalin donne du lactate de chaux ; Pasteur a découvert la transformation du lactate en butyrate par le vibrion butyrique ; le butyrate peut être complètement brûlé par des moisissures.

1. Pour ces termes, bactéries, aérobies et anaérobies, etc., voir le chap. IV.

Les glucosides (substances formées par l'union d'un sucre avec une substance organique, alcool ou phénol) sont décomposés en leurs deux éléments. Une diastase, la tannase, sécrétée par l'*Aspergillus*, dédouble le tannin en deux molécules d'acide gallique, dont d'autres moisissures feront de l'acide carbonique et de l'eau.

Comme il y a non pas l'amidon, mais des amidons, il y a des celluloses, qui sont des amidons plus cohérents : $(C^6 H^{10} O^5)^n$. Elles forment les parois des cellules végétales, et le tiers en poids des pailles, matériaux principaux des fumiers. Si les celluloses n'étaient pas décomposées et rendues à la circulation, la terre serait encombrée de déchets et résidus inutilisables. Mais dès le vivant de la plante, des moisissures s'installent sur l'écorce ; la plante morte, elles envahissent ses tissus, commencent par consommer les matières sucrées, puis attaquent la cellulose, l'hydrolysent, la transforment en sucres et la brûlent. Le *B. amylobacter* de Van Tieghem, anaérobie, donne avec la cellulose de l'hydrogène, de l'acide carbonique et de l'acide butyrique. Omeliansky a fait connaître deux modes de fermentation anaérobie de la cellulose, l'une avec production d'hydrogène, l'autre avec production de formène. Ces ferments qui au laboratoire décomposent dans un tube la cellulose du papier Berzélius, n'agissent pas autrement dans les tas de fumiers. Les fermentations aérobies de la cellulose sont opérées par des moisissures, par des champignons plus élevés en organisation, par les bactéries nitrifiantes et dénitrifiantes.

Fig. 1. — Microbe de la fermentation de la cellulose, décrit par Omeliansky ; bacilles avec spores.

La pectose est une matière hydrocarbonée qui se

trouve associée à la cellulose dans les parois et les interstices des cellules végétales : le rouissage du chanvre et du lin est une fermentation de la pectose, qui est transformée en acide pectique, puis en sucre, par le *B. amylobacter* et par le *Granulobacter* de Fribes et de Winogradsky.

Dans les tas de fumiers, les fermentations aérobies se développent à la surface et élèvent la température jusque vers 80°. Au fond du tas, la température est basse, les ferments anaérobies y attaquent la cellulose. Les bulles de gaz qui viennent crever à la surface des étangs sont les signes des fermentations anaérobies qui décomposent les débris des matières organiques accumulés dans le fond. Du fumier placé dans une caisse à claire-voie, avec libre accès de l'air, s'échauffe sans qu'il y ait destruction de la cellulose; il y a perte d'azote. Du fumier entassé dans une caisse close ou enfermé dans une bonbonne dégage du méthane et la cellulose est décomposée : on peut recueillir le gaz par un tube à dégagement et en alimenter une lampe.

Il était naturel d'attribuer aux ferments de la cellulose la formation des tourbes, des lignites et des charbons de terre. Les microbes opèrent certainement la décomposition des matières végétales dans les tourbières. La houille serait le produit de fermentations plus complètes, par deux variétés au moins de bactéries qui auraient agi successivement, les unes ayant dissous les membranes moyennes des cellules, les autres ayant attaqué la cellulose plus ou moins pure qui constituait les épaississements des parois. « Le travail bactérien, dit le défenseur le plus convaincu de cette théorie, a produit une déshydrogénation et une désoxygénation dont le terme final aurait été la production de carbone. Nous ne savons pas si cette limite a jamais été atteinte, mais les chiffres montrent que les combustibles, à mesure qu'ils sont plus

anciens, sont de plus en plus riches en carbone » (Bernard Renault). Les combustibles récents, lignites, tourbes, renferment, outre les bactéries, des amibes et des infusoires. Dans les lignites, les cannels, les bogheads, on trouve des champignons et des algues qu'on ne trouve pas dans la houille proprement dite. Les bactéries seules existent dans tous les combustibles, beaucoup moins altérées que les tissus qui les environnent : c'est pourquoi elles auraient survécu aux tissus qu'elles auraient détruits.

La présence de bactéries dans les charbons de terre, qui proviennent de matières organiques, ne peut nous étonner. Mais il paraît difficile de croire qu'elles aient été les seules ouvrières de la houillification. L'étude de leur forme est extrêmement difficile : de fines particules de pyrite de fer, de petits cristaux, en imposent souvent pour des formes bactériennes, dans ces minces tranches de charbon que l'on examine au microscope, par transparence, et qui sont si difficiles à exécuter. D'autre part, les fermentations de la cellulose n'expliquent pas l'imprégnation des débris par une matière noirâtre, bitumineuse, ni, peut-être, l'enrichissement des dépôts en carbone : il s'est produit aussi des fermentations de corps gras, résines, essences, qui ont donné les produits de la série du phénol que l'on trouve dans la houille (E. Duclaux).

Rien d'étonnant à ce que l'on trouve des algues dans les *Bogheads*, qui sont justement les « charbons d'algues » ou charbons gélosiques. Il a fallu pour les former de luxuriantes végétations d'algues, qui se sont rapidement développées à la surface des eaux tranquilles; puis elles se sont enfoncées, prises dans un coagulum des eaux brunes, et la masse a retenu des bitumes qui ont dû venir d'ailleurs, car rien n'indique qu'ils aient pris naissance sur place par altération des algues. Ce sont ces bitumes qui ont enrichi la masse en carbone, de sorte que dans l'ensemble, au lieu

d'une destruction il s'est accompli une conservation. Dans d'autres cas, au lieu d'une énorme végétation d'algues, il s'est déposé des nuages de pollen et de spores venus des forêts ; ces « pluies de soufre » se sont enfoncées aussi dans les eaux brunes et se sont imprégnées de bitume, donnant les charbons sporopolliniques.

Il ne faut pas trop vite rejeter les théories bactériennes de la formation des charbons de terre, surtout si l'on ne peut expliquer sans les microbes la formation des bitumes qui imprègnent les charbons. Les petites algues inférieures sont riches en graisses et capables de donner des pétroles par distillation. Le problème de l'origine des houilles n'est pas sans rapports avec le problème de l'origine des pétroles.

La décomposition des matières grasses commence par la saponification, qui les dédouble en acides gras et glycérine.

La glycérine est un bon aliment pour diverses bactéries.

Les moisissures décomposent les acides gras en acide carbonique et eau. Les matières grasses résistent à la destruction plus longtemps que les autres hydrates de carbone et plus longtemps que les substances azotées : ainsi la proportion de graisse va croissant dans un fromage qu'on abandonne à lui-même, ou dans un corps animal qui se décompose. Le *gras de cadavre* est la dernière figure organique d'un corps animal rendu à la nature.

III. — PUTRÉFACTION DES MATIÈRES ALBUMINOIDES

La putréfaction rend au sol l'azote qui forme 15 p. 100 des matières albuminoïdes des tissus animaux.

Comme les végétaux puisent l'azote dans le sol sous forme de nitrates et de sels ammoniacaux, il faut que la molécule compliquée des albumines se dégrade et

finisse par donner de l'azote ammoniacal et de l'azote nitrique. Plus tard, les plantes vertes, puis les animaux, relèveront l'azote minéral au niveau de l'azote organisé.

Déjà pendant leur vie les animaux rendent de l'azote avec leurs excrétions sous forme d'urée, d'acide urique et d'acide hippurique. Les urobactéries (on en

Fig. 2. — Fermentation ammoniacale : *Urococcus* de Pasteur.

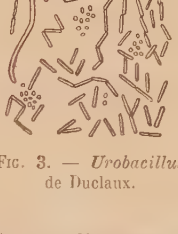

Fig. 3. — *Urobacillus* de Duclaux.

connaît une centaine d'espèces), par l'uréase qu'elles sécrètent, transforment l'urée en carbonate d'ammoniaque. L'acide hippurique se transforme en acide benzoïque et glycocolle, puis en ammoniaque.

Les putréfactions des matières albuminoïdes dans la nature ne sont pas pures, c'est à-dire que des hydrates de carbone accompagnent presque toujours les albumines : la viande même contient un peu de sucre. Les putréfactions sont donc presque toujours des fermentations mixtes.

Pasteur pensait que toute putréfaction est l'œuvre de microbes anaérobies. Il découvrit le vibrion septique, bacille anaérobie capable de décomposer les matières protéiques. Plus tard, on négligea les anaérobies et l'on pensa que divers aérobies, en particulier les *Proteus*, sont les agents principaux de la putréfaction. Mais lorsque l'étude des suppurations fétides eut ramené l'attention sur les anaérobies (Veillon), on pensa qu'ils devaient jouer un rôle dans la putréfac-

tion, dont on recommença l'étude méthodique, les analyses chimiques marchant de pair avec les examens bactériologiques.

Dans leurs expériences, Tissier et Martelly suivaient pendant des mois ce qui se passe dans des ballons où l'on a introduit de la viande, qui entre en putréfaction soit au contact, soit à l'abri de l'air. La viande prise à la boucherie aussi fraîche que possible contient tous les germes nécessaires et suffisants pour la putréfaction, et comme elle renferme des hydrates de carbone la putréfaction est mixte.

Elle comprend deux phases. Dans la première, le sucre et l'albumine sont attaqués par des ferments mixtes, c'est-à-dire des microbes qui décomposent les matières protéiques (protéolytiques; ceux qui n'attaquent l'albumine qu'amenée à l'état de peptones, sont les peptolytiques), mais en même temps les sucres (saccharolytiques). Dans la seconde phase, l'attaque de l'albumine et de ses dérivés est achevée par des ferments purs, qui ne sont que protéolytiques ou peptolytiques, et non saccharolytiques.

Mais entre les deux phases se joue une péripétie décisive : l'attaque des sucres produit une acidité capable de suspendre la putréfaction. La *force antagoniste* que Bienstock avait notée dans ses recherches sur une bactérie de la putréfaction, le *B. putrificus*, n'est pas autre chose que cette acidité. On sait qu'un morceau de viande se conserve bien dans du lait non bouilli, parce que le lait en fermentant produit de l'acide lactique qui protège contre la putréfaction les albumines de la viande. C'est pourquoi, lorsqu'une cuisinière fait mariner de la viande, elle n'oublie pas de mettre du vinaigre, qui est de l'acide. Il semble donc que la putréfaction devrait s'arrêter après le travail des ferments mixtes.

Si elle ne s'arrête pas, c'est que le sucre n'existe pas en assez grande quantité. L'*acidité d'arrêt* des

protéolytiques purs n'est pas atteinte. En outre, grâce à la décomposition déjà commencée des albumines, il se forme une base, l'ammoniaque, qui neutralise l'acidité, et les ferments protéolytiques purs entrent en action. Ce sont des anaérobies qui disloquent la molécule d'albumine et qui achèvent la putréfaction : mais ils ne peuvent se passer d'auxiliaires aérobies; grâce aux aérobies qui hâtent la production d'ammoniaque et l'alcalinisation du milieu, la putréfaction traverse et surmonte la crise de l'acidité antagoniste.

Dans la putréfaction du lait se succèdent deux phases analogues. Comme le lait est plus riche en sucre que la viande, l'acidité développée dans la première phase est plus grande et la crise plus difficile à traverser. Pour la franchir, il faut des ferments plus actifs que les bactéries aérobies qui fabriquent de l'ammoniaque dans la viande : ce sont des champignons (*Oidium lactis*, *Rhizopus nigricans*) et des levures, qui détruisent les acides, brûlent le sucre du lait et attaquent la caséine. Les champignons préparent le terrain aux ferments purs qui accomplissent le deuxième phase de la putréfaction.

Lorsque l'animal meurt, dans son intestin se trouvent tous les microbes nécessaires à la putréfaction. Ils envahissent les tissus et opèrent en grand ce que nous voyons en petit dans les ballons à expérience. Le ver de terre des poètes est une vieille image usée. Le destructeur, c'est le microbe.

C'est un point bien établi aujourd'hui que dans l'intestin normal peuvent végéter les bactéries de la putréfaction, et que nos digestions s'accompagnent d'un commencement de putréfaction, — et d'empoisonnement. Les bactéries du groupe des *Proteus* aérobies sont capables de provoquer la putréfaction, mais la putréfaction est surtout l'œuvre d'anaérobies, comme le pensait Pasteur. On a trouvé dans l'intestin

humain les principaux de ces ouvriers, le *B. putrificus*, le *B. sporogenes* et le *B. perfringens*. La flore anaérobie de l'intestin n'est pas très différente de la flore anaérobie des viandes en putréfaction dans les expériences de Tissier. Ces microbes produisent des poisons, qui sont la vraie source des auto-intoxications (Metchnikoff). Il est nécessaire, pour la vie en général, que la putréfaction fasse circuler l'azote dans la nature ; mais notre intérêt particulier exige que la putréfaction ne commence pas trop tôt, dans notre intestin, sous les apparences de la santé extérieure. Pour lutter contre la putréfaction intestinale, il faut un régime capable de susciter en nous, par la production d'une acidité d'arrêt, cette crise qui sépare les deux phases de la putréfaction de la viande ou du lait, et qui, en nous, puisse arrêter les décompositions à la fin de la première phase. C'est pourquoi il faut manger des hydrates de carbone et des sucres, et acclimater dans l'intestin les ferments lactiques.

IV — NITRIFICATION ET DÉNITRIFICATION

Les nitrates sont l'aliment azoté que les végétaux préfèrent, et l'on sait depuis longtemps que l'ammoniaque libéré par les putréfactions s'oxyde dans le sol, et que les sels ammoniacaux sont transformés en azotates : c'est la nitrification ; elle est opérée par des microbes.

Longtemps on a cru que les sels ammoniacaux s'oxydaient au contact du sol, par action directe de l'oxygène de l'air, comme certaines combinaisons chimiques s'accomplissent au contact d'une substance poreuse. Cependant la craie et le sable, qui pourraient agir comme substances poreuses, ne remplissent pas l'office de la terre. Pasteur eut l'intuition que les végétaux inférieurs devaient jouer un rôle dans la nitrification.

La nitrification est l'œuvre d'êtres vivants. Une célèbre expérience de Schlœsing et Müntz l'a prouvé : si on remplit de terre arable un cylindre, et si l'on verse en haut de l'ammoniaque, on recueille en bas du nitrate de chaux. Mais cette transformation ne se fait pas si on chauffe la terre à 100°, ou si on l'imprègne de vapeurs de chloroforme ou de sulfure de carbone, c'est-à-dire si on tue ou paralyse les organismes vivants qu'elle renferme. La terre redevient active si l'on chasse par un courant d'air les vapeurs paralysantes.

La nitrification se fait en deux temps, par deux espèces de bactéries qui ont chacune leur fonction. Première phase : les sels ammoniacaux sont transformés en nitrites par les microbes dits ferments nitreux : *Nitrosomonas* d'Europe, *Nitrosomonas* de Java, et *Nitrosococcus* du nouveau monde (Mexique et Brésil). Deuxième phase : les nitrites sont transformés en nitrates par la nitro-bactérie ou ferment nitrique, le *Nitrobacter* de Winogradsky (fig. 4-6).

Ferment nitreux et ferment nitrique ne se développent pas en présence de matières organiques. La fonction du ferment nitreux est arrêtée par 0,3 p. 100 de glucose ou de peptone, 0,3 d'asparagine. Le ferment nitrique, moins sensible, est arrêté par 0,3 de glucose, 1,25 de peptone, 1 p. 100 d'asparagine. Les premiers sont arrêtés par 1,5 et le second par 3 p. 100 d'acétate de soude.

Or nous sommes habitués à l'idée que les bactéries se nourrissent aux dépens des matières organiques. Il faut donc que les microbes nitrificateurs prennent ailleurs leur aliment. Différents en cela des autres bactéries, ils sont capables d'assimiler le carbone en décomposant les carbonates ; aérobies, ils se comportent comme les plantes à chlorophylle ; ils ne sont pas saprophytes au même titre que le commun des microbes.

Au laboratoire, on peut réaliser séparément, dans des cultures pures, les deux phases de la nitrification. Dans la nature, elles sont simultanées. Dans les flacons du laboratoire, l'ammoniaque exerce une action paralysante sur le ferment nitrique, tandis que dans la nature les deux fonctions entrent en jeu en présence de doses d'ammoniaque parfois très élevées. Schlœsing a montré que *dans le sol* l'ammoniaque n'empêche pas le ferment nitrique d'agir. On peut expliquer ces désaccords apparents entre la théorie et la pratique : l'ammoniaque empêche le développement du ferment nitrique, mais n'agit guère sur la fonction de ce ferment devenu adulte : dans la nature, le sol étant peuplé par des ferments adultes, l'action empêchante de l'ammoniaque est beaucoup plus limitée que dans les flacons à expériences (Boullanger et Massol).

Fig. 4. — Ferment nitreux de Gennevilliers.

Les ferments nitreux ne souffrent ni un excès d'ammoniaque, ni un excès de leur propre produit, le nitrite de magnésie. Le ferment nitrique n'agit pas lorsqu'il trouve autour de lui trop de nitrite et quand il a déjà produit une certaine quantité de nitrate. Les uns et les autres exigent des proportions convenables des matières premières et des matières ouvrées. C'est sans doute au maintien de ces conditions favorables que travaillent les *microbes dénitrifiants*, qui défont en partie l'ouvrage des nitrificateurs. Ils ramènent des nitrates et des nitrites à l'état ammoniacal, avec dégagement de protoxyde d'azote, de

Fig. 5. — Ferment nitrique : nitrobactérie de Quito (d'après Kayser).

bioxyde d'azote ou simplement d'azote. La paille de blé, la paille de maïs, la luzerne, les tourteaux, renferment des bactéries dénitrifiantes. Il y en a dans les excréments, car une terre additionnée de bouse de vache perd une partie de ses nitrates. Quand on met dans une terre, comme engrais, du nitrate de soude après une fumure trop récente, la terre perd de l'azote. Les dénitrifiants agissent au mieux en pré-

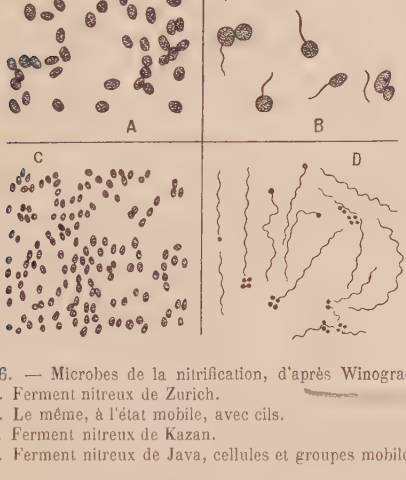

Fig. 6. — Microbes de la nitrification, d'après Winogradsky.
A. Ferment nitreux de Zurich.
B. Le même, à l'état mobile, avec cils.
C. Ferment nitreux de Kazan.
D. Ferment nitreux de Java, cellules et groupes mobiles.

sence de l'excès de matière organique, si préjudiciable à la nitrification. Les deux fonctions se font équilibre et probablement se régularisent l'une l'autre. L'azote libéré par les dénitrifiants n'est d'ailleurs pas perdu : il peut être repris par les bactéries qui fixent l'azote. Il n'en est pas moins vrai que les agriculteurs doivent se méfier des dénitrifiants et éviter de donner à la terre du fumier, surtout du

fumier très frais, en même temps que des nitrates.

Jadis, pour fabriquer du salpêtre, on arrosait d'urine de la terre arable. Si les gisements de nitrate du Chili et du Pérou venaient à s'épuiser, il ne serait pas impossible d'en fabriquer en prenant comme ouvriers les microbes (sans parler des actions électriques que l'on a déjà utilisées). Il se forme du salpêtre partout où il y a en proportions convenables de l'humidité et des matières organiques. Le salpêtre des caves est du nitrate de chaux qui, par capillarité, a monté du sol le long des murs et a subi une évaporation.

Il y a longtemps que Müntz a fait des nitrières artificielles produisant 8 grammes de nitrate par jour; dans de récentes expériences, Müntz et Laîné ont obtenu des rendements tels qu'ils se font forts de fabriquer avec les microbes nitrifiants tout le salpêtre nécessaire à la défense nationale. Répandus sur des lits de tourbe en fragments formant une couche de deux mètres d'épaisseur, au-dessus d'un lit d'escarbilles, sur 10 hectares de superficie, les microbes pourraient fabriquer, après une période de mise en train qui durerait au plus un mois, 1.500 tonnes de nitrate par jour; en cinq jours, 7.500 tonnes, c'est-à-dire l'approvisionnement annuel des poudrières militaires. On voit ce que pourraient fournir les 300.000 hectares environ de tourbières qui existent en France.

L'épuration des eaux d'égout est une des plus grandes tâches qui incombent à l'hygiéniste dans les grandes villes. L'épandage suivi d'utilisation agricole, qui exige de grandes surfaces de terre et qui n'est parfaitement inoffensif que si on l'utilise pour des cultures fourragères et non pour des cultures maraîchères, disparaît peu à peu pour faire place à l'épuration biologique, qui est une épuration intensive, en espace restreint, et par des bactéries.

Nous n'entrerons pas ici dans les détails d'application. En principe, une épuration biologique complète s'opère en deux phases : celle des fermentations anaérobies dans la fosse septique, et celle des fermentations aérobies sur les lits bactériens.

Dans la fosse septique, où les eaux doivent pénétrer lentement, — sans apporter de l'air qui gênerait les ferments anaérobies, — circuler doucement, et séjourner vingt-quatre heures, s'accomplit la désintégration des substances ternaires et quaternaires, par des légions microbiennes qui sécrètent toutes sortes de diastases. Les boues se dissolvent et le produit peut être livré aux agents de la nitrification.

On se rend compte expérimentalement de l'activité des fermentations dans la fosse septique en y introduisant du blanc d'œuf coagulé, de la viande crue ou cuite, des graisses, du papier...

En six semaines, 100 grammes de blanc d'œuf ne laissent qu'un gramme de résidu, tandis qu'il en resterait dans l'eau d'égout stagnante 76 grammes, et 83 grammes dans l'eau courante. En trois semaines, la viande perd presque 50 p. 100 de son poids, et 96 p. 100 en six semaines. Un corps d'animal immergé est longtemps protégé par la couche de graisse qui double la peau; mais des cartilages et des tendons dénudés perdent en cinq semaines 99 et 65 p. 100 de leur poids; même la laine et les plumes se décomposent.

Quant aux substances ternaires, les graisses se dédoublent lentement en acides gras et en glycérine. Des choux, des pommes de terre sont détruits à peu près totalement dans l'espace de six semaines. Une corde de chanvre qui, après cinq semaines d'immersion dans une eau d'égout stagnante ou dans l'eau courante, supportait encore le poids de 12 kilogrammes, ne résistait même plus à une traction de 15 grammes après le même temps d'immersion dans

la fosse septique. Au bout de trois semaines, le papier de journal commence à se dissoudre en dégageant des bulles de gaz. Il est tout à fait inexact que la fosse septique travaille comme un simple bassin de décantation : c'est plutôt un creuset où l'énergie des microbes fond les matières organiques les plus résistantes à la désintégration. De la fosse se dégagent des gaz, méthane, hydrogène, azote et acide carbonique : un mètre cube d'eau d'égout y donne de 40 à 70 litres de gaz.

La phase aérobie de l'épuration s'accomplit sur les *lits bactériens*, où arrivent des matières organiques déjà dissoutes et transformées en composés ammoniacaux. Ce qui s'y fait, c'est une nitrification intensive par les mêmes microbes qui minéralisent l'ammoniaque dans la terre arable et l'amènent à l'état de nitrites puis de nitrates. Le lit bactérien est un lit épais de scories ou de mâchefer ; les eaux l'immergent par périodes discontinues, de une heure et demie à deux heures chacune ; elles sont séparées par des intervalles de quatre à six heures. Le *contact* est renouvelé, s'il est nécessaire, deux ou trois fois ; on fait passer l'eau sur un second puis sur un troisième lit bactérien. Pendant la période d'immersion, la matière organique se fixe sur les scories ; c'est pendant la période d'aération que les ferments l'oxydent en empruntant l'oxygène de l'air.

La nitrification est balancée par une dénitrification, sur les lits bactériens comme dans la terre arable. Ferments nitrifiants et ferments dénitrifiants peuvent vivre côte à côte, et les derniers ne deviennent nuisibles au but que l'on se propose que s'il y a excès de matières hydrocarbonées.

Une ville de 500.000 habitants, qui rejette par jour 30.000 mètres cubes d'eaux résiduaires, peut remplacer les 273 hectares exigés pour l'épandage, et les 6 hectares exigés pour les lits bactériens sur scories

et escarbilles, par un seul hectare de lit bactérien sur tourbe. (Calmette.)

L'épuration biologique rend l'azote à la nature, sous forme de nitrates. Il y a bien une certaine quantité d'azote perdue sous forme de gaz; mais d'autres microbes sont capables de capter l'azote de l'air et de le faire rentrer dans le cycle de la vie végétale et animale.

V. — FIXATION DE L'AZOTE ATMOSPHÉRIQUE DANS LE SOL.

La vie des espèces végétales et animales dépend du stock d'azote déposé dans le sol. Si la terre reçoit de l'azote par les putréfactions, elle en perd aussi, parce que les putréfactions en dégagent à l'état gazeux; elle en perd par la dénitrification; elle en perd par les eaux de drainage, qui enlèvent à une terre nue (non cultivée) jusqu'à 100 kilos d'azote par hectare et par an. Les inondations entraînent des nitrates et, après les crues de 1896, Schlœsing calculait que les eaux de la Seine entraînaient 5 milligrammes environ d'acide nitrique par litre, avec un débit de 800 mètres cubes : l'acide nitrique perdu se montait à 350.000 kilos par vingt-quatre heures, soit 650.000 kilos de salpêtre. Les fleuves déversent cet azote dans les mers.

Et pourtant, malgré ces pertes, le sol garde son azote. Bien mieux, il en gagne. On ne met jamais d'engrais sur le sol des forêts et les coupes enlèvent une grande quantité d'azote contenu dans le bois : le sol des forêts cependant reste fertile. Dans les prairies de montagne, les troupeaux paissent tout l'été l'azote qu'ils nous livrent sous forme de lait, de fromage et de viande : et l'on a constaté dans la terre de ces prairies naturelles des quantités d'azote qu'on ne trouve pas dans les terres labourées et copieusement fumées : de 5 à 9 milligrammes d'azote combiné, par kilogramme de terre. Les récoltes, enfin, prennent

à la terre beaucoup plus d'azote que les engrais n'en ont fourni : la différence est, selon les assolements, de 4 à 1.000 kilos par hectare. D'où vient cet azote ?

Il ne peut venir que de l'atmosphère, réservoir inépuisable.

Les eaux pluviales rendent à la terre l'ammoniaque évaporée et des composés oxygénés de l'azote qui se sont formés pendant les orages. Mais il s'en faut de beaucoup que ces gains — 4 kilos environ par hectare et par an — compensent les pertes causées par le drainage et la culture. Les plantes doivent consommer, non seulement l'ammoniaque et les nitrates de l'atmosphère, amenés par les pluies, mais de l'azote non combiné, de l'azote libre, de l'azote de l'air.

De la terre arable, humide, exposée à l'air, fixe de l'azote atmosphérique (Berthelot). Cette fixation ne se fait pas si la terre a été chauffée à 120°, c'est-à-dire stérilisée. Elle est donc l'œuvre d'êtres vivants.

Ces ouvriers sont des bactéries répandues dans le sol, où on les trouve jusqu'à une profondeur de 30 centimètres. On les trouve encore dans les mers, surtout au voisinage des algues. Elles sont d'autant plus abondantes dans la terre que la terre est mieux aérée et ameublie. Les unes sont anaérobies (*Clostridium pasteurianum ; Clostridium americanum*) ; les autres aérobies (genre *Azotobacter ; Pseudomonas leuconitrophilus*). Leurs aliments organiques, dans le sol comme dans les cultures artificielles des laboratoires, sont des hydrates de carbone : glucose, saccharose, lévulose, dextrine, mannite et autres sucres ; butyrates, lactates et acétates ; leurs aliments minéraux, des sels de chaux et des phosphates. L'*Azotobacter chroococcum* ne se développe pas dans un sol qui ne renferme pas au moins 0,1 p. 100 de chaux.

On ne sait pas exactement comment ces bactéries fixent l'azote. Elles l'incorporent à leur substance et le libèrent lorsqu'elles sont détruites. Sans doute

elles élaborent aussi des composés azotés qui sont repris par les bactéries de la nitrification.

L'azote ne peut entrer dans ces combinaisons si les bactéries ne reçoivent de l'énergie sous forme d'aliments hydro-carbonés. Pas d'hydrates de carbone, pas de travail microbien, pas de fixation d'azote. Pour fixer un gramme d'azote il faut, dans les expériences, de 100 à 200 grammes de glucose.

De même qu'on ne connaît pas le tout de la maladie lorsqu'on en connaît le microbe, il ne suffit pas de posséder les microbes fixateurs d'azote libre pour enrichir à volonté une terre en azote. La nature n'est pas le laboratoire. Lorsqu'on a ensemencé dans des sols pauvres ces bactéries bienfaisantes, on n'a guère obtenu d'augmentation des récoltes. Pour activer la pullulation bactérienne, il faudrait répandre des sucres sur le sol, — 14 quintaux, a-t-on calculé, pour fixer l'azote qui correspond à un quintal de salpêtre. Ce ne serait pas de l'azote à bon marché. D'autre part, les hydrocarbones favorisent les microbes dénitrifiants qui entraînent une perte d'azote. Comme les germes utiles sont déjà présents dans les bonnes terres, c'est, littéralement, le *terrain* qu'il faut modifier, par le marnage, les labours, le drainage, par toutes les opérations qui changent les propriétés physiques du sol.

Il y a des mucédinées qui fixent l'azote de l'air; par exemple des *Penicillium* et des *Sterigmatocystis*. Les algues, *Chlorella*, *Stichococcus*, *Cystococcus*, nostocs, fixent de l'azote seulement lorsqu'elles vivent en symbiose avec les bactéries fixatrices : ce sont alors les bactéries qui fixent l'azote; les algues, plantes vertes, nourrissent les bactéries, leurs compagnes, avec les hydrates de carbone fabriqués par synthèse, — grâce à la fonction chlorophyllienne. D'après des expériences de Beijerinck, des Cyanophycées seraient

capables de fixer elles-mêmes l'azote sur leur tissu, comme elles fixent le carbone. Mais si toutes les algues avaient été douées de cette double fonction, elles auraient été si bien armées pour la vie qu'elles auraient dû envahir tout l'univers.

Il y a une troisième classe de microbes fixateurs d'azote; mais ceux-ci ne vivent pas libres dans le sol, ils sont renfermés dans les racines des Légumineuses.

Les sols les plus riches en azote sont ceux où l'on a cultivé le plus longtemps des plantes de cette famille. Georges Ville pensa (1852) que les Légumineuses prennent de l'azote à l'air. Il semait des légumineuses sur du sable lavé et calciné, c'est-à-dire stérilisé et débarrassé de composés azotés; il les plaçait dans une atmosphère où ne circulait que de l'air purgé de tout composé azoté; lorsque les plantes, malgré ces conditions assez peu favorables, avaient pris le dessus, elles renfermaient à la fin de l'expérience plus d'azote qu'il n'y en avait eu dans les graines.

Il y a bien longtemps — en 1687 — que Malpighi avait observé sur les racines des Légumineuses de petites boules, de petites tumeurs dont le rôle n'a été compris que de nos jours, à la suite des découvertes de Pasteur. Ces petites boules sont justement bourrées de ces bactéries dont la fonction est de fixer l'azote atmosphérique. La plante est atteinte d'une infection utile (Hellriegel et Wilfarth).

Dans un sol stérilisé et mis à l'abri des germes de l'air et de la terre, les légumineuses poussent des racines qui ne portent jamais de nodosités. Si ce sol est arrosé avec de la délayure de nodosités, ou avec de la délayure d'une terre qui a porté des Légumineuses, ou s'il est simplement saupoudré de terre arable, les Légumineuses vont y pousser avec des nodosités; mais, bouillies pendant un temps suffisant, ces délayures perdent leur propriété.

Une infection peut être inoculée. Si l'on pique, avec une aiguille, d'abord une nodosité de racine de pois normale, ensuite une racine de pois qui a poussé aseptiquement sans nodosité, on provoque la formation de nodosités sur les racines qui n'en portaient pas.

Fig. 7. — Nodosités sur les racines des Légumineuses (*Vicia faba*).

Les bactéries des nodosités sont de forme irrégulière et bizarre : on leur a donné le nom de bactéroïdes. La mieux connue est le *B. radicicola* de Beijerinck. On les a classées en deux groupes, celles des vesces, trèfles et pois; et celles des haricots et lupins. Mazé distingue celles qui sont adaptées aux terrains calcaires, les « calcicoles », et celles qui sont adaptées aux terrains acides, les « calcifuges ». Ce sont des microbes aérobies. On sait en faire des cultures pures. Elles ont besoin d'aliments hydrocarbonés; elles n'aiment pas les nitrates. Dans des cultures en pots, les nodosités ont été encouragées par l'addition de chrome, de manganèse, de nickel et de cobalt. Il y a environ 100 gr. de sucre dépensé pour 1 gr. d'azote fixé. Les bactéroïdes ne travaillent bien que si leur alimentation est réglée en quantité comme en qualité : le bouillon des cultures doit contenir 1 p. 10.000 au moins et 1 p. 3.000 au plus d'azote combiné; la proportion de saccharose doit être comprise entre 2 et 6 p. 100.

La virulence des bactéroïdes est variable. Celles qui ont fait plusieurs passages sur des racines envahissent plus facilement des racines neuves. Il paraît que des bactéries faibles créent une certaine immunité des

racines vis-à-vis de bactéroïdes plus virulentes. Sur une racine qui porte déjà des nodosités, on n'en produit de nouvelles que si l'on inocule des bactéroïdes très *virulentes*. Sur un même pied de plante, les nodosités nouvellement formées sur les racines latérales sont beaucoup plus virulentes que celles des racines principales. Les bactéroïdes éparses dans le sol sont attirées vers les racines jeunes par les hydrates de carbone du type végétal : c'est une action de chimiotaxie positive.

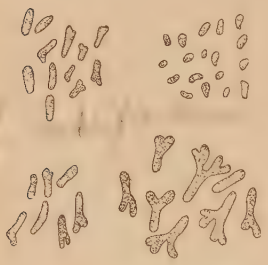

Fig. 8. - Bactéries et bactéroïdes des nodosités des Légumineuses (d'après Beijerinck).

Les bactéroïdes et la plante font échange de bons offices. La plante fournit l'aliment hydrocarboné aux bactéroïdes ; les bactéroïdes fournissent l'aliment azoté à la plante. Il se formé dans les cultures une gelée visqueuse, une glaire, qui existe aussi dans les nodosités, mais seulement au début de leur formation : la sève ne tarde pas à l'entraîner dans le corps de la plante; cette gelée est probablement le composé azoté alimentaire. Le composé azoté est libéré de la cellule bactéroïdienne par quelque diastase de la racine.

Les engrais azotés sont des engrais chers. On a songé à améliorer les cultures de légumineuses en enfouissant des légumineuses dans le sol préparé, ou en y incorporant de la terre de légumineuses. Puis on a essayé d'inoculer la terre avec des cultures artificielles des bactéries des nodosités, comme on injecte à un animal un aliment ou un médicament : c'est de la *bactériothérapie* agricole.

Si l'on observe la nature, non du point de vue d'une espèce vivante, homme ou bête, mais dans l'ensemble

de ses opérations, les microbes pathogènes y tiennent moins de place que les microbes utiles. On peut même dire que tous les microbes sont utiles, et qu'ils ne sont nuisibles que par un accident particulier. Tous ont leur rôle dans la circulation de la matière. Ils ne défont une existence que pour préparer d'autre vie.

Pour voir à l'œuvre les microbes utiles, il a fallu étudier toutes les fermentations, alimentaires et industrielles : le vin, la bière, le cidre, le vinaigre, les fromages, le pain, la choucroute, le tabac et le cuir de nos chaussures, sont plus ou moins les ouvrages des microbes.

La vie universelle ne se perpétuerait pas sans eux. Ils ne font pas la vie, mais ils lui assurent sa provision de matière.

On peut se demander maintenant si, dans une nature ainsi pourvue de substances alimentaires, la vie d'un organisme particulier serait possible sans qu'il eût des microbes *en lui*. Logiquement, cela doit être possible. Un animal sans microbes, un être « aseptique » pourrait profiter des fonctions générales des microbes sans être exposé à ces fermentations particulières que nous appelons les maladies.

Ce serait le premier principe et comme le paradoxe de l'hygiène.

CHAPITRE II

LES MICROBES DANS LE CORPS HUMAIN
LA VIE A L'ABRI DES MICROBES
LA FLORE INTESTINALE

Les microbes dans le corps et sur le corps des animaux et de l'homme : peau, muqueuses, bouche, estomac, intestin.
La vie à l'abri des microbes. Idées de Pasteur. Les élevages aseptiques. Exemple des Roussettes.
La flore intestinale de l'homme : quantité des microbes ; espèces ; variations.
Putréfactions intestinales. La flore et le régime. Produits de putréfaction et auto-intoxications.
Associations et antagonismes. Exemple du choléra. Expériences de Metchnikoff, de Bienstock, de Tissier. Principes de la bactériothérapie intestinale. Le lait aigri ; les cultures, pures et associées, de ferments lactiques.
Si le gros intestin est inutile. L'intestin est-il perméable aux microbes ? Recherches sur l'anthracose et sur la tuberculose. La muqueuse peut se défendre.

La flore microbienne de l'homme et des animaux. — Nous avons vu les innombrables légions de microbes qui sont à l'œuvre dans le grand univers. Passons maintenant de la contemplation du macrocosme à l'examen de ce microcosme, de ce petit monde que nous sommes nous-mêmes.

Il n'y a guère d'être vivant qui ne soit couvert et bourré de microbes. Vivant dans une nature où ils pullulent, comment n'en aurions-nous pas sur nous et en nous ?

Normalement, nous venons au monde exempts de

microbes. Mais dès les premiers moments qui suivent notre naissance, ils commencent à s'installer sur notre peau et sur nos muqueuses. Le premier contact avec notre mère nous les a transmis avant qu'elle nous ait donné la première goutte de son lait. Ils pénètrent dans le nez, la bouche et les poumons avec les premiers mouvements respiratoires et les premiers cris; ils sont déposés sur notre peau par la première eau de lavage et par les premiers langes. Il y en a dans l'intestin dès la quatrième heure, ordinairement entre la dixième et la dix-septième heure après la naissance.

Notre peau est peuplée surtout de bactéries rondes, comme les streptocoques, et surtout les staphylocoques : ces derniers sont les plus abondants et il y en a plusieurs espèces, les unes plus communes que les autres. Ils habitent non pas tant la surface lisse de l'épiderme, que les follicules pileux avec leurs annexes, les glandes sébacées, qui leur fournissent de véritables tanières. Les personnes même les plus propres, pour peu qu'elles aient la peau « grasse », n'ont qu'à presser entre deux doigts un petit pli de peau sur le bout ou sur les ailes du nez pour en faire sortir ce qui a l'air d'être un petit ver, et qui n'est autre chose qu'une colonie de staphylocoques.

A vrai dire, tant que la peau est saine, elle est plus ou moins *habitée* par des microbes, qui restent d'ordinaire inoffensifs; elle n'est pas *infectée*. Mais dès qu'il s'est produit en un point une lésion, furoncle ou impetigo, où des microbes ont pullulé, les microbes de ces foyers se disséminent sur toute la surface cutanée, jusqu'aux régions les plus distantes. « A la surface de la peau saine, la diffusion des germes s'opère autour de la lésion mère et à grande distance autour d'elle, avec une abondance et une continuité dont seule la loi de conservation des espèces donne d'autres exemples. Ainsi voit-on les plantes couvrir de

leur pollen ou de leurs graines ailées des kilomètres carrés autour d'elles ». (Sabouraud).

Aussi le meilleur moyen d'éviter les infections cutanées est-il de se conserver un épiderme intact, et de ne pas affaiblir, par des abus d'antisepsie, les cellules protectrices qui travaillent à maintenir l'intégrité de la peau contre les microbes.

Plus chaudes et plus humides que la peau, les muqueuses sont pour les microbes un meilleur terrain. Il y en a sur la conjonctive des yeux, entre autres un petit bacille qui ressemble au bacille diphtérique, et qu'on trouve dès les premières heures de la vie (Morax). Il y a dans les cavités du nez et du pharynx non seulement des bactéries assez banales, streptocoques et staphylocoques, mais aussi des microbes pathogènes qui y élisent abri et y mènent une vie latente jusqu'à ce que l'occasion de pulluler leur soit donnée : par exemple le bacille de la diphtérie, le microbe de la pneumonie et celui de la méningite cérébro-spinale.

Dans les voies respiratoires profondes, il y a peu de microbes, ils n'y végètent que par unités. Mais il est prouvé que le bacille tuberculeux peut, avec la respiration, pénétrer jusque dans le fond des alvéoles pulmonaires.

La bouche, vestibule du tube digestif, renferme déjà une bonne partie des espèces microbiennes qui peuplent l'estomac et l'intestin : staphylocoques et streptocoques semblables à ceux de la peau ; bacilles aérobies et anaérobies pareils à ceux que l'on trouve tant dans l'intestin sain que dans l'intestin et l'appendice malades ; enfin toute une flore plus spéciale à la bouche et qui joue un rôle dans la carie dentaire.

L'estomac est un milieu acide qui convient mieux aux champignons et aux levures qu'aux bactéries. Cependant on y a décrit environ une trentaine d'espèces bactériennes (Coyon) dont plusieurs ont attiré

l'attention surtout lorsqu'on a pensé qu'elles favorisaient ou empêchaient la pénétration de certains microbes pathogènes dans l'intestin.

Toutes les cavités, tous les recoins du corps humain méritent d'être étudiés au point de vue de leur flore. Beaucoup d'espèces ont été vues, mais ne sont pas bien connues, parce que nous ne savons pas encore en faire des cultures artificielles.

La flore la plus étudiée est jusqu'ici la flore intestinale. Elle est aussi la plus importante. L'intestin étant le grand laboratoire des digestions, et en même temps, malheureusement, de putréfactions dont l'organisme absorbe les produits, on peut dire que l'homme est, comme les autres animaux, attaché à son ventre, et qu'il ne peut y avoir de médecine qui l'ignore. De même que le sol est en dehors de nous, dans la nature, le grand réservoir des microbes, en nous le grand réservoir, c'est l'intestin.

Sous l'impulsion de Metchnikoff, l'intestin est devenu à juste titre le terrain d'étude et d'expérimentation des problèmes de nutrition qui intéressent le plus la santé générale, le développement de l'individu et l'évolution de l'espèce humaine. Voilà pourquoi nous envisagerons surtout ici les microbes intestinaux, les plus importants de ceux qui peuplent le corps des animaux et de l'homme.

Le premier problème qui se pose à leur sujet, c'est celui de la possibilité d'une vie à l'abri des microbes.

Vie à l'abri des microbes. — La vie dans son ensemble, telle que nous la connaissons à la surface de notre globe, n'est pas possible sans le travail des microbes. Elle est donc bien, comme ont dit quelques philosophes, une légère moisissure à la surface d'une planète humide. Mais des organismes particuliers peuvent-ils vivre à l'abri des microbes? dépendants des conditions créées par les microbes, bien

entendu, et tributaires des microbes par les fermentations, auxquelles ils doivent leur origine et leur alimentation et dans lesquelles ils doivent un jour se dissoudre.

Les plantes ont des microbes autour de leurs racines et dans leurs tissus. Les animaux en ont des milliards dans leur tube digestif. Le monde microbien n'est pas seulement autour d'eux; il est en eux. Notre intestin abrite des fermentations dont il peut résorber les produits. Est-ce pour notre bien? Est-ce à notre dommage?

Il semble bien que les plantes n'en retirent que du profit. Les microbes leur préparent leurs aliments. Une graine stérile que l'on fait germer dans un liquide nourricier stérile, par exemple du lait, n'en utilise ni la caséine, ni le sucre, ni l'amidon; elle ne sécrète ni présure, ni caséase, ni sucrase, ni amylase. Il y avait bien de l'amylase dans les cotylédons de la graine germant, mais elle n'a pas étendu son action sur le milieu environnant. Les plantes prospèrent donc grâce aux microbes, et le problème de la culture est de donner à chacune les microbes les plus favorables, en vue du rendement que l'espèce humaine en attend. Mais remarquez bien que ces microbes utiles ne sont pas *dans* le corps de la plante.

Le problème se pose autrement pour les animaux. Comme tant d'autres, il a été posé par Pasteur[1], à propos des expériences de Duclaux sur le régime des plantes stériles et la culture rationnelle avec des microbes choisis. Pasteur émit une idée qu'il n'eut pas le temps de soumettre à l'expérience, mais qui fut reprise par d'autres, l'idée qu'un animal donné ne peut se passer de microbes *en lui*. Il suggéra de nourrir un jeune animal, dès sa naissance, avec des matières nutritives pures (c'est-à-dire stériles).

1. *C. R. Académie des sciences*, 1885, t. C, p. 66.

« Je ne cache pas que j'entreprendrais cette étude, si j'en avais le temps, avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible. Si ces genres de travaux se simplifiaient par leur développement même, on pourrait peut-être tenter l'étude de la digestion par l'addition systématique aux matières nutritives pures dont je parle, de tel ou tel microbe simple, ou de microbes divers associés, bien déterminés.

« L'œuf de poule se prêterait sans difficulté sérieuse à cette nature d'expériences. Privé extérieurement au préalable de toute poussière vivante au moment où le petit poulet va sortir, mis aussitôt après dans un espace sans germe quelconque de microbe, espace où se renouvellerait un air pur, on fournirait facilement du dehors au jeune poulet des aliments purs (eau, lait, grains).

« Que le résultat soit positif et confirme la vue préconçue que je mets en avant, ou qu'il soit négatif et même en sens inverse, c'est-à-dire que la vie soit plus facile et plus active, il y aurait un grand intérêt à tenter l'expérience ».

Elle a été tentée et le programme est, pour longtemps encore, en voie d'exécution. Un mot seulement doit en être rayé : les expériences sont loin d'être *sans difficulté* sérieuse.

Il s'est formé deux courants d'opinion.

Les uns, reprenant à la lettre l'idée de Pasteur, soutiennent qu'il en est des animaux comme des plantes, qu'ils ne peuvent se nourrir avec la seule action de leurs sucs digestifs, et que les microbes de leur intestin leur sont nécessaires. Nous ne savons, disent-ils, si, à l'origine de la vie, un organisme s'est jamais développé à l'abri des microbes ; c'est peu probable ; ce qui est certain, c'est que depuis des siècles et des siècles, les microbes sont dans les êtres

vivants. Il a dû s'établir un accord, une adaptation, entre la flore intestinale et l'intestin. Comme les racines des plantes puisent dans le sol des sucs élaborés par des microbes, les villosités intestinales puisent les sucs élaborés par les microbes intestinaux. Les microbes font masse et excitent par leur présence l'activité de la musculature intestinale. De plus, la flore intestinale normale s'oppose à l'invasion de microbes étrangers qui seraient ou deviendraient des microbes pathogènes. Elle joue donc un rôle de nutrition et un rôle de protection. Elle est utile, salutaire, providentielle.

L'opinion opposée est soutenue par Metchnikoff. Les ferments digestifs élaborent les aliments sans le secours problématique des microbes. La flore intestinale est nuisible (plaçons-nous surtout au point de vue qui nous intéresse le plus, celui de l'espèce humaine), parce que, bien avant que les aliments aient quitté l'organisme, elle les fait entrer dans des fermentations dont les produits, résorbés par la muqueuse, sont le plus souvent des poisons.

Il est normal, en effet, au point de vue des opérations d'ensemble de la nature, que les déchets albuminoïdes de notre alimentation entrent en putréfaction et retournent à la circulation générale ; mais il est fâcheux que cette putréfaction commence en nous, et que les phénols, le scatol, l'indol, entre autres produits, pénètrent dans la circulation et impressionnent les cellules de nos artères et celles de notre cerveau. Il faudrait pour notre avantage que les aliments fussent expulsés aussitôt après la digestion utile, et avant la phase terminale qui est la putréfaction des déchets. Et puisque dans la partie proprement digérante de l'intestin, l'intestin grêle, il n'y a à peu près pas de microbes ; puisqu'ils pullulent dans le gros intestin, où les ferments digestifs ne parviennent à peu près pas, il est évident que, somme toute, la

flore intestinale est nuisible. L'idéal serait de vivre, exempt de microbes, dans le monde peuplé de microbes. Pareille *pureté* est-elle possible?

Les élevages aseptiques. — Il y a, a-t-on dit, des animaux arctiques, oiseaux et mammifères, sans microbes intestinaux. Mais les récentes expéditions polaires n'ont pas trouvé un seul animal sans microbes.

On en a trouvé parmi les larves mineuses qui se creusent des galeries dans l'épaisseur des feuilles et vivent séparées du monde extérieur par la cloison transparente des cellules de l'épiderme végétal. On s'en assure en les extrayant avec une aiguille stérile, par un petit trou pratiqué dans cet épiderme d'abord aseptisé à l'eau oxygénée. D'après les expériences de Portier, les chenilles de *Lithocolletis* sont aseptiques dans un tiers environ des cas; les chenilles de *Nepticula* du rosier le sont toujours. Ces mineuses conservent leurs excréments aseptiques dans leurs galeries closes, tandis que les *Tischeria*, qui évacuent leurs déjections au dehors par un petit trou pratiqué dans la feuille, sont toujours contaminées.

Les expériences sur de petits invertébrés étant assez faciles, Bogdanoff a introduit des œufs de mouches, désinfectés, dans de la viande stérile et constaté que les larves nées et installées dans ces conditions se développaient moins bien que des larves témoins nourries sur de la viande pourrie, riche en bactéries. Lorsqu'il ajoutait à l'élevage stérile un ferment digestif capable d'attaquer la viande, la trypsine, les larves stériles prospéraient autant que les autres. Bogdanoff en aurait conclu que les microbes remplissent le rôle utile assuré dans ce cas par les ferments — s'il n'avait obtenu aussi des élevages stériles, sans ferment surajouté, aussi prospères que les élevages ordinaires. Les larves pouvaient donc se développer sans le secours des microbes.

C'est ce qu'a prouvé définitivement Wollman, qui a fait avec une excellente technique des élevages de mouches stériles : « Pendant les premiers jours de la vie, les larves stériles se développent plus lentement que les témoins contaminés, probablement parce que les glandes digestives ne fonctionnent pas encore normalement à ce moment et que la viande stérilisée est difficilement attaquable. Plus tard ces différences s'effacent et les larves stériles atteignent le poids et la taille de larves adultes normales ».

Les expériences d'élevage aseptique des vertébrés, telles que les souhaitait Pasteur, ont été faites, avec une patience digne de tout éloge, par Nuttall et Thierfelder sur des cobayes extraits par opération césarienne du ventre de leur mère ; par Schottelius et par Cohendy sur des poussins, par Mme Metchnikoff et par Moro sur des têtards de batraciens.

Les petits cobayes ont paru se développer et augmenter de poids presque normalement; mais Schottelius a contesté l'interprétation des expériences et prétendu que l'augmentation de poids était due à de la nourriture avalée et non digérée. Les larves de batraciens se sont mal développées sans microbes. Les petits poussins de Schottelius étaient des « mal venus ». Ils ont vécu dix-sept jours au plus, ils allaient maigrissant et s'affaiblissant; leurs sucs digestifs semblaient ne pas suffire à la digestion; on ne les restaurait qu'en ajoutant à leur pâtée stérile certains microbes, entre autres le colibacille.

Mais on ne peut conclure de là avec certitude que la vie soit impossible sans microbes; ces animaux nouveau-nés étaient placés dans des conditions trop différentes des conditions naturelles ; leur intestin ne sécrétait pas encore assez de ferments, et la nourriture qu'ils recevaient, nourriture stérilisée à haute

température, n'était pas adaptée aux habitudes héréditaires de leur tube digestif.

Il faudrait donc observer des animaux adultes et exempts de microbes; nous savons que cet état n'existe guère [1]. Il y a cependant des animaux qui s'en rapprochent; ce sont les grandes chauves-souris frugivores des pays chauds (*Pteropus medius*), récemment étudiées par Metchnikoff. La Roussette a un gros intestin très réduit; elle n'a pas de réservoir où s'accumulent les déchets alimentaires. Elle commence à évacuer les matières fécales une heure après l'ingestion des aliments d'où elles proviennent. Elle est obligée de manger beaucoup et d'évacuer en proportion. Elle n'a pas de flore intestinale proprement dite; seulement un petit nombre de bactéries apportées par la nourriture et qui changent avec le régime. Les sucs de son intestin grêle n'ont pas la propriété (qu'on a prétendu trouver chez le chien et le chat) de tuer les bactéries, et ce n'est pas de ce fait qu'elle a une flore si pauvre. Le tube digestif étant presque amicrobien sur toute sa longueur, ce n'est pas aux microbes que peut être attribuée la digestion des aliments.

La Roussette digère la cellulose des bananes, et c'est surtout à propos de la digestion de la cellulose chez les herbivores qu'on a soutenu la nécessité de microbes auxiliaires, parce que l'on connaît quelques microbes qui digèrent la cellulose alors qu'on n'a pas encore isolé du tube digestif le ferment qui en est capable; mais on n'a pas non plus isolé le ferment bactérien, et la digestion de la cellulose est un chapitre sur lequel notre ignorance est encore grande

1. Cependant l'intestin du scorpion est presque toujours exempt de microbes; de même l'intestin de certaines larves de mites, douées de sucs digestifs assez puissants pour digérer des graines, de la laine et même des microbes aussi résistants que le bacille tuberculeux.

et appelle de nouvelles études. Enfin on ne trouve pas dans les déjections de la Roussette les poisons de putréfaction, phénols, scatol, indol, constants chez les autres mammifères, même herbivores. Cette absence de putréfactions s'accorde avec les dimensions du gros intestin, très court, et la composition de la flore intestinale, très pauvre. La Roussette est donc un bon exemple d'animal adulte qui peut, dans les conditions normales, digérer sa nourriture par ses propres sucs digestifs, sans le secours des microbes.

Flore intestinale de l'Homme. — L'homme n'est pas comme la Roussette. Il abrite une flore intestinale très abondante, dans un gros intestin très développé, où les matières alimentaires commencent leur putréfaction.

Dire combien il y a de bactéries dans notre intestin, c'est à peu près impossible. Gilbert et Dominici ont évalué à onze milliards et demi (11.725 millions) ce que nous en évacuons chaque jour, et ils n'ont pas tenu compte des anaérobies, qui sont prodigieusement nombreux. Klein parle de 8.800.000.000.000 bactéries rejetées par vingt-quatre heures, dont 99 milliards seraient encore vivantes. Strassburger, par une méthode de numération qui diffère de celle de Klein, évalue la quantité des microbes à un tiers de la substance sèche des matières fécales d'homme normal; en vingt-quatre heures, l'homme rejetterait 128.000.000.000.000 de microbes. Ces chiffres sont, non pas fantaisistes, mais très approximatifs. Contentons-nous de retenir que le chiffre réel est certainement énorme et au moins de cet ordre de grandeur.

L'intestin grêle est moins peuplé que le gros intestin, si bien qu'on a même voulu reconnaître à l'intestin grêle une action bactéricide. Le suc pancréatique,

qui est déversé dans l'intestin grêle, se peuple de microbes dès qu'on l'a extrait de l'organisme. L'autostérilisation de l'intestin grêle paraît être due à une action associée de ses deux sucs digestifs principaux, le suc pancréatique et le suc intestinal. La flore de l'intestin grêle, comme la flore de l'intestin en général, varie avec le régime.

La qualité des microbes est plus importante à connaître que la quantité. En 1898, Mannaberg ne comptait que vingt-sept espèces dans l'intestin ; il y en a beaucoup plus et le perfectionnement des procédés de culture en fait découvrir tous les jours de nouvelles. Mac Fadyen, Nencki et Mme Sieber, de l'intestin grêle seulement, en ont isolé quatorze.

L'enfant naît avec un tube digestif stérile, mais qui se peuple dès la dixième ou la vingtième heure environ. Du premier au troisième jour apparaissent, *chez l'enfant nourri au sein*, les streptocoques, le colibacille, le *B. perfringens* (= B. de Welch), le B. III de Rodella, le *B. lactis aerogenes*, des sarcines, des entérocoques, le *mesentericus*, un *acidophilus* ; à partir du troisième jour, la flore se simplifie ; alors domine un des derniers apparus, un anaérobie, le *B. bifidus* de Tissier, qui caractérise la flore du nourrisson en parfaite santé ; à côté de lui persistent le colibacille,

Fig. 9. — *Bacillus Bifidus* (Tissier) ; culture de 10 jours.

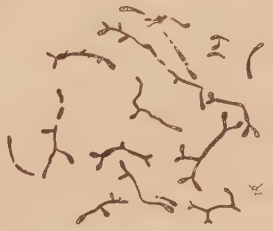

Fig. 10. — *Bacillus Bifidus* (Tissier) ; culture de 15 jours.

l'entérocoque et le *B. lactis aerogenes*. Grâce au *Bifidus* et aux ferments lactiques, producteurs d'acides avec les hydrates de carbone (le lait de femme est riche en sucre, surtout à partir du dixième jour), les microbes putréfiants (*B. perfringens*, par exemple) sont tenus en échec et même éliminés. En allant de l'estomac au rectum, les espèces tour à tour prédominantes sont le *coli* et le *lactis aerogenes*, l'entérocoque, le *B. exilis*, le *B. acidophilus*, enfin le *Bifidus*. La distribution et la proportion peuvent être troublées chez le petit enfant qui n'est pas nourri au sein. Le milieu chimique n'étant plus le même, les fermentations ne sont plus les mêmes.

Fig. 11. — Microbes des selles d'un enfant normal de 19 mois.

De un à cinq ans et surtout après le sevrage, la flore s'enrichit d'espèces nouvelles, tout en retenant des espèces établies chez le nourrisson ce qu'on peut appeler une flore fondamentale. Tissier évalue à 90 °/₀, chez l'enfant végétarien, la proportion de la flore fondamentale; les quatre cinquièmes en sont formés par le *B. bifidus*. Elle est moindre (70 °/₀) chez l'enfant qui reçoit une notable quantité d'aliments albuminoïdes de provenance animale.

Dans la race humaine, trois espèces microbiennes paraissent éminemment capables de provoquer la putréfaction intestinale des substances albuminoïdes; ce sont trois anaérobies : le *B. putrificus* de Bienstock, le *B. sporogenes* et le *B. de Welch* (que l'on appelle aussi *B. perfringens*).

Non seulement ces trois aérobies sont des microbes putréfiants, mais ils paraissent bien être aussi des microbes pathogènes proprement dits. On a trouvé le *Putrificus* dans des suppurations péritonéales, dans l'appendicite et dans des troubles intestinaux variés.

Le *B. sporogenes* a été trouvé dans mainte diarrhée ; le *B. perfringens* est fréquent dans les suppurations aiguës ou chroniques, dans les diarrhées de nourrissons et il est l'agent de la gangrène gazeuse. L'étude de leur virulence et de leur toxicité, par des expériences sur les petits animaux de laboratoire et sur les singes, est à peine commencée. Leur exemple montre combien est délicat à déterminer le point où un ferment très répandu devient un microbe pathogène proprement dit.

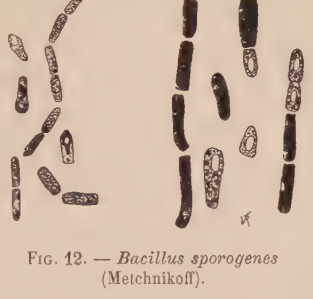

Fig. 12. — *Bacillus sporogenes* (Metchnikoff).

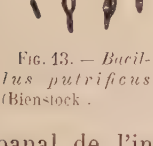

Fig. 13. — *Bacillus putrificus* (Bienstock).

Le colibacille, le microbe le plus abondant et le plus banal de l'intestin, qui était considéré comme un auxiliaire indispensable de la nutrition dans les expériences de Schottelius sur les poussins aseptiques, et qui a même été essayé comme un remède contre la constipation, est cependant un ennemi de notre santé. S'il n'attaque pas les substances albuminoïdes proprement dites, il détruit les peptones et produit de l'indol, des phénols, du mercaptan et de l'hydrogène sulfuré. Ces corps sont justement les produits de putréfaction qui passent dans le sang et peuvent causer l'empoisonnement chronique qui mène à la vieillesse précoce [1].

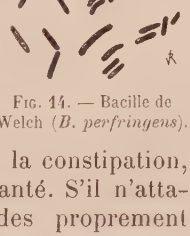

Fig. 14. — Bacille de Welch (*B. perfringens*).

1. La flore intestinale du chien n'est pas très différente de celle de l'homme. Les petits lapins de huit jours ont une flore

Parmi les microbes de la flore intestinale, le *B. lactis aerogenes*, le *B. perfringens*, le *B. sporogenes*, les staphylocoques pyogènes, les *Proteus* sont des producteurs d'indol. Le colibacille est un producteur d'indol et de phénols. Il est expérimentalement établi que l'indol, les phénols et leurs sulfoconjugués peuvent causer des auto-intoxications de l'organisme : avec l'indol et avec le phénylsulfate de potassium, on a déterminé chez des lapins de l'athérome aortique chez 60 p. 100 environ des animaux en expérience, alors que l'athérome spontané ne se trouve pas chez plus de 6 à 10 p. 100 des lapins. Des singes traités avec du paracrésol ont eu des lésions artérielles dans le cerveau et dans les reins. En combinant les phénols avec le soufre, l'organisme fabrique des « sulfoconjugués » moins nocifs que les phénols purs, mais les sulfoconjugués sont encore des poisons chroniques (Metchnikoff).

La putréfaction intestinale. — L'étude des bactéries de la putréfaction intestinale étant commencée à peine, et d'ailleurs hérissée de difficultés, il ne faut pas trop s'étonner que certains savants soutiennent que la putréfaction intestinale est inoffensive pour l'homme.

Il est vrai, disent-ils, que notre instinct nous porte à rejeter les aliments pourris et que le sens commun a toujours établi une relation entre la pourriture et la maladie. Cependant, voyez les Indo-Chinois, les Malais, les Polynésiens, les Groenlandais, qui se régalent de poisson, d'œufs et de viande pourris! La viande avariée détermine bien des maladies qui ressemblent à des empoisonnements aigus : mais ce n'est pas parce qu'elle est putréfiée; c'est parce qu'elle

pauvre. La flore des perroquets, jeunes ou vieux, est très pauvre (dans l'iléon, cinq espèces). La flore du caïman est beaucoup moins riche que la nôtre.

renferme des microbes pathogènes de la famille du bacille typhique, ou très toxiques comme le bacille du botulisme, producteur d'une toxine violente. On a injecté sans résultat à divers animaux des extraits de viande pourrie; et combien d'hommes se portent à merveille malgré cette putréfaction qui s'accomplit normalement dans leur intestin! Selon le mot de Malvoz, tout ce qui pue ne tue pas, tout ce qui tue ne pue pas.

Un physiologiste belge, Falloise, a montré que le contenu du gros intestin, où se font les putréfactions, est beaucoup moins toxique que le contenu de l'intestin grêle, où il ne s'en fait pas. Dans des matières fécales abandonnées à elles-mêmes à l'étuve avec tous leurs microbes, la toxicité diminue au lieu d'augmenter. Ainsi la toxicité n'est pas en rapport avec la putréfaction.

Par quoi sont donc causées les maladies gastro-intestinales, et notamment la diarrhée infantile, avec leurs symptômes semblables à ceux de la fièvre typhoïde ou du choléra? à des poisons, c'est vrai, mais à des poisons qui ne sont pas les produits de décomposition du contenu intestinal par les bactéries, mais le produit des échanges nutritifs.

Telle est la théorie des intoxications non microbiennes, opposée à celle de l'empoisonnement causé par les putréfactions microbiennes. Finkelstein, par exemple, dit qu'il n'y a pas d'infection spécifique dans la diarrhée infantile; que les mêmes symptômes se présentent avec des flores intestinales très différentes; selon Nobécourt et Rivet, la flore intestinale est sous la dépendance de l'alimentation et de la digestion viciée; son rôle est secondaire; elle est un effet plutôt qu'une cause. Le rôle principal est joué par les poisons, produits *directs* de la digestion des aliments.

Mais si l'on n'est pas encore très avancé dans l'étude

des putréfactions intestinales, ces auteurs doivent reconnaître qu'on l'est encore beaucoup moins dans la connaissance des auto-intoxications. On n'a rien établi de précis sur les ptomaïnes et toxo-albumines que l'on incrimine. Et le raisonnement de Falloise est mauvais : lorsqu'il observe le peu de toxicité des matières fécales, il oublie que les matières fécales ne représentent pas intégralement le contenu de l'intestin, puisqu'elles ne renferment plus les poisons qui justement ont été absorbés par la muqueuse. Est-ce que les phénols, produits dans l'intestin, ne se retrouvent pas dans l'urine, alors qu'ils manquent dans les fèces? Les acides gras volatils ne sont-ils pas en plus grandes quantités dans l'urine que dans les matières fécales? Quant aux poisons de l'intestin grêle, ils ne sont pas autre chose que les sucs digestifs du pancréas et de la muqueuse, et s'ils font du mal à un lapin à qui on en inocule dans les veines, cela ne prouve pas le moins du monde qu'ils soient nuisibles à l'organisme qui les produit. C'est enfin un procédé d'étude bien grossier de la toxicité des matières fécales, que d'en faire des extraits que l'on inocule à un animal. C'est par l'étude biologique et chimique des bactéries de putréfaction en tant que ferments qu'il faut commencer l'étude des putréfactions intestinales.

Si Falloise a constaté que les matières qui ont séjourné à l'étuve sont devenues moins toxiques, c'est qu'il n'a observé que la première phase des phénomènes qui se déroulent dans ces conditions : il se fait une fermentation précoce qui produit de l'acide et suspend la putréfaction ; ce n'est que le troisième jour que les putréfactions peuvent commencer, la réaction étant devenue alcaline.

Les changements de régime, dit Finkelstein, agissent à bref délai sur la maladie intestinale : mais cette action peut justement s'exercer par l'intermédiaire des

microbes: la flore varie aussi avec le régime. Dans l'intestin comme dans un ballon, on ne développe pas les mêmes cultures avec les mêmes microbes si les milieux sont d'une part de la viande, et d'autre part des légumes.

Dans ces études très difficiles, on n'obtiendra aucun bon résultat en manipulant et injectant en bloc des matières fécales. Il faut procéder par analyse, isoler patiemment les espèces bactériennes de l'intestin, les étudier comme on doit étudier tout ferment, à l'état de pureté, étudier ensuite leurs actions associées, étudier les poisons produits, phénols, indol, scatol, etc. C'est par cette méthode qu'on a déjà mis hors de doute l'action du *B. putrificus*, du *B. perfringens* et du *B. sporogenes* dans la putréfaction intestinale, ainsi que le rôle du *B. proteus* dans la diarrhée des nourrissons.

Associations et antagonismes. — Ces légions de microbes n'échappent pas à la loi de la concurrence vitale. Tous n'ont pas les mêmes exigences ni les mêmes appétits; l'un a besoin de plus d'alcalinité, l'autre d'un certain degré d'acidité. Les restes de l'un peuvent être pour l'autre une nourriture excellente. Leurs actions sur les déchets alimentaires doivent se succéder dans un ordre régulier, chimiquement déterminé. De là des accords et des antagonismes; telle espèce, de par sa nature et de par l'alimentation de l'hôte, est, vis-à-vis de telle autre, favorisante ou empêchante.

Cette notion a été établie pour la première fois, à l'égard des microbes intestinaux, par les expériences de Metchnikoff sur le choléra et les vibrions cholériques. Le choléra est dû à la pullulation dans l'intestin d'un vibrion, qui ne passe que rarement de l'intestin dans le sang : il élabore dans l'intestin des poisons qui se répandent et tuent l'organisme; c'est

une entérite spécifique, aiguë et toxique. Lorsque Koch eut signalé le vibrion cholérique ou « bacille virgule », la découverte rencontra un scepticisme opiniâtre, parce qu'on ne pouvait produire à volonté le choléra sur les animaux de laboratoire, comme on donne le charbon ou le choléra des poules. On n'y réussissait, ni en inoculant le vibrion sous la peau ou dans le péritoine, ni en le faisant avaler. Lorsque plusieurs savants en avalèrent, le résultat de ces expériences « *in anima nobili* » fut très inconstant. Il en est de la fièvre typhoïde comme du choléra. La maladie est très difficile à reproduire expérimentalement; et ce n'est que tout récemment qu'on a pu réaliser la fièvre typhoïde expérimentale, en s'adressant aux singes les plus proches parents de l'homme.

Le vibrion cholérique ne pouvait être indifférent à la flore du tube digestif dans lequel il pénètre. Grâce à un dispositif des plus simples, en ensemençant simultanément, sur des plaques de gélatine, par lignes se coupant en croix, des vibrions et divers autres microbes, Metchnikoff put constater que certains microbes associés étaient favorisants, que d'autres étaient empêchants. Lorsqu'un microbe était favorisant, autour de ses colonies se développaient un essaim de colonies satellites du vibrion cholérique. Divers microbes favorisants et empêchants furent trouvés dans l'air, chez les animaux, — et dans l'estomac de l'homme.

Il ne s'agissait encore que de cultures sur plaques, c'est-à-dire de phénomènes artificiels. Leur importance s'accrut lorsqu'ils permirent de provoquer à coup sûr, chez un animal, un choléra authentique. Parmi les animaux, ni le chat, ni le cobaye, ni le lapin adulte, ne prenaient cette maladie. Pensant que leur résistance était due à la présence dans le tube digestif de microbes empêchants, Metchnikoff expérimenta sur les petits lapins à la mamelle, qui tettent

pendant plusieurs semaines et gardent, de ce fait, une flore très pauvre. Les petits lapins âgés d'un à quatre jours, qui avalèrent de la culture de vibrion cholérique, moururent dans la moitié des cas. Les petits lapins de lait pouvaient donc prendre le choléra. Mais lorsqu'on associait au vibrion d'autres microbes, reconnus favorisants dans les expériences sur les plaques de gélatine, les petits lapins prenaient *toujours* le choléra. Ils résistaient, au contraire, lorsqu'on associait des microbes empêchants.

Il était naturel de se demander : en temps d'épidémie, l'homme n'augmenterait-il pas sa résistance au choléra, en ingérant des cultures de ces microbes empêchants? — Ce fut le point de départ de la bactériothérapie intestinale.

Bienstock, se demandant comment le lait pouvait résister naturellement à la putréfaction, attribua cette résistance, non pas, comme on le faisait anciennement, à la présence de caséine ou de sucre de lait, mais à des microbes présents : le *B. lactis aerogenes*, producteur d'acide, et même le colibacille, empêchent le développement, dans un ballon d'expérience ou dans l'intestin, du *B. putrificus*, agent de putréfaction. Ensemencé avec du colibacille, le *B. putrificus* est empêché, parce qu'il ne peut agir en milieu alcalin, et que le colibacille, avec les sucres des aliments, fabrique de l'acidité.

L'idée d'une action empêchante exercée vis-à-vis des microbes putréfiants par un microbe acidifiant, est exacte, mais l'exemple était mal choisi, d'abord parce que le *Putrificus* est rare dans l'intestin de l'homme, et ensuite parce que le colibacille, capable de jouer dans certains cas un rôle utile, ne laisse pas que d'être lui-même, dans certaines conditions, un microbe putréfiant : on ne peut plus, avec Kolbrugge, considérer le colibacille comme le microbe salutaire par excellence, cultivé dans l'appendice vermiforme

que la Providence aurait mis là tout exprès comme pépinière.

L'antagonisme dans l'intestin existe surtout entre le *B. perfringens* (ou B. de Welch), et le *B. bifidus* découvert par Tissier dans la flore normale du nourrisson bien portant.

L'antagonisme existe, d'une façon générale, entre les microbes *saccharolytes* simples, qui fabriquent de l'acide avec les farineux et les sucres, et les microbes *protéolytes* simples, qui poussent la digestion de la viande jusqu'à la production d'indol, de scatol, de phénols et de sels ammoniacaux. Lorsqu'il y a, face à face, des microbes qui sont *à la fois* protéolytiques et saccharolytiques (et qui sont appelés, en raison de cette double fonction, ferments mixtes), c'est celui qui produit le plus d'acide qui arrête celui qui en produit le moins.

Par exemple, l'entérocoque voit son action arrêtée lorsque le milieu a une acidité de 2,45 p. 1000; le *B. perfringens* est arrêté par une acidité de 1,60 p. 1000; le *B. acidi paralactici*, par 5,39; le *B. Bifidus* par 4,90. Ces deux derniers microbes sont évidemment pour le *B. perfringens* des antagonistes victorieux.

Les faits établis par Bienstock, et par Tissier et Martelly, sont résumés par cette loi : dans les milieux contenant des matières albuminoïdes et plus de 10 p. 1000 de sucre, un ferment mixte peut arrêter le développement et l'action d'un ferment simple; et un ferment mixte fort (c'est-à-dire qui produit plus d'acide), peut arrêter l'action et le développement d'un ferment mixte faible. Ces actions empêchantes sont uniquement dues à la quantité d'acide produit par les bactéries au cours de l'attaque des hydrates de carbone.

Principes de la bactériothérapie intestinale. — Les expériences de Metchnikoff sur les associations

microbiennes dans le choléra renfermaient le germe d'un traitement par microbes empêchants. Les expériences de Bienstock et de Tissier enseignent que les microbes saccharolytiques sont un obstacle naturel à l'action des microbes putréfiants. L'idée d'un traitement microbien avait déjà été formulée par un médecin d'enfants très connu, Escherich, à peu près en ces termes : il faut employer les « fermentations acides » comme antagonistes des « fermentations alcalines »; il faut incorporer au régime des substances hydrocarbonées, comme le lactose, ou des cultures de microbes produisant des acides.

Très longtemps on a eu recours contre les diarrhées, les empoisonnements et la putréfaction de l'intestin, aux purgations, puis à des antiseptiques. dont le plus populaire fut le β-naphtol. On y a renoncé.

Plusieurs jours de traitement au β-naphtol ne diminuent pas la quantité des microbes du tube digestif (Stern).

« Puisque l'antisepsie intestinale a une base si fragile, disait Quincke dans un rapport sur les auto-intoxications intestinales [1], il était naturel de penser à un autre moyen pour influencer les décompositions causées dans l'intestin par les bactéries, et il m'est venu à l'idée de chasser une mauvaise herbe à l'aide d'une bonne. On devrait prendre pour point de départ l'antagonisme de divers microbes, tel qu'on l'observe sur les cultures dans les milieux artificiels ». L'herbe essayée par Quincke fut la levure de bière. Puis on employa contre la diarrhée infantile le *Bacterium lactis aerogenes*, antagoniste du *Proteus*.

La bactériothérapie intestinale est aujourd'hui entrée dans la médecine pratique. Elle est appliquée sous deux formes principales. Ou bien on consomme couramment des aliments qui sont le produit de fermen-

1. Congrès de Wiesbaden, 1892.

tations naturelles et contiennent une grande quantité de microbes; ou bien on ajoute à un régime convenable des cultures artificielles de microbes doués de propriétés antiputrides. Dans l'un et l'autre cas, on utilise les microbes antagonistes des agents de putréfactions.

Les aliments fermentés, riches en microbes, ont été mis à profit bien avant les recherches modernes sur les antagonismes microbiens.

L'humanité connaît de temps immémorial le petit lait et les divers fromages. Ce n'est pas les savants qui ont inventé le koumiss, le kwass, le kéfir, le lebenraib et le yoghourt. Dans la Bible, Abraham offre à ses hôtes du lait aigri en même temps que du lait doux. Moïse dit que Jahvé a fait manger à son peuple le lait aigri des vaches et le lait des chèvres (en même temps, il est vrai, que la graisse des agneaux et des moutons et que la graisse des rognons). Le lait aigri est, à n'en pas douter, plus ancien que les histoires de la Bible.

Les cultures artificielles de microbes choisis pour leurs propriétés chimiques sont surtout les cultures, pures ou associées, du *B. bifidus*, du *B. acidi paralactici*, et de ce ferment lactique devenu populaire sous le nom de ferment bulgare. On les prend soit sous forme de lait caillé, soit dans du bouillon. Voici brièvement les caractères du ferment bulgare : il produit 25 grammes d'acide lactique par litre de lait; d'acide succinique et d'acide acétique, pas plus de 50 centigrammes; d'acide formique, des traces; pas d'alcool; pas d'acétone. Il n'attaque à peu près pas les substances albuminoïdes; il n'a aucun pouvoir pathogène (G. Bertrand et Weisweiler). S'il n'empêche pas le développement du colibacille en milieu peptoné, il l'empêche du moins de produire du phénol et diminue de beaucoup la production d'indol.

On n'est pas encore tout à fait fixé sur le mécanisme

de l'action des microbes lactiques en général. Ils paraissent diminuer la quantité des anaérobies et du colibacille. Le régime du lait aigri diminue les éthers sulfoconjugués plus que le régime du lait non aigri.

Le gros intestin est inutile. — Si le gros intestin ne digère pas et s'il résorbe des poisons, il s'ensuit qu'il est non seulement inutile, mais nuisible. La médecine perfectionnera les traitements et les régimes qui l'empêcheront de nuire ; la chirurgie ira peut-être plus vite. Quoi qu'on en ait dit, jamais on n'a proposé de faire à tous les humains l'ablation du gros intestin ; mais il n'en est pas moins vrai que c'est, au point de vue zoologique, un héritage inutile légué par nos ancêtres animaux[1].

Les exemples d'humains qui ont vécu après l'ablation partielle ou totale, ou après la mise hors d'usage du gros intestin, sont loin d'être rares. Un malade de Körte a survécu à huit interventions chirurgicales sur l'intestin ; un malade de Wiesinger s'est bien trouvé d'avoir perdu le côlon transverse et le côlon descendant. Une malade de Ciechomski a vécu une trentaine d'années avec une fistule qui avait mis le gros intestin hors d'usage : elle se maria et eut des enfants. La malade de Tavel (étudiée par Mac Fadyen, Nencki et

1. « Il faut le considérer comme un héritage inutile de nos ancêtres zoologiques qui, il n'y a pas à en douter, tiraient quelque bénéfice de sa possession. L'anatomie comparée nous enseigne que, de tous les vertébrés, il n'y a que les mammifères qui soient munis d'un gros intestin proprement dit. Les oiseaux, les reptiles et les autres vertébrés inférieurs n'en possèdent point... Il est probable que le gros intestin servait comme réservoir pour les déchets de la digestion. Les mammifères qui devaient courir très vite, soit pour échapper à leurs ennemis, soit pour attraper leur proie, étaient gênés pour vider leurs intestins. Un gros intestin devait dans ces conditions être d'une grande utilité. Aussi nous voyons que les mammifères qui courent le plus vite, comme le cheval et le lièvre, ont le gros intestin et le cæcum les plus développés. Il est remarquable

Sieber), âgée de soixante-deux ans, dut digérer six mois sans gros intestin et ne s'en trouva pas mal. Une malade de Mauclaire vit depuis des années en assez bon état, sans que son gros intestin fonctionne. Tout le monde a pu lire l'histoire de ces malades dans les journaux de chirurgie les plus sérieux.

Un chirurgien anglais, le Dr Lane, a publié récemment le récit de 39 ablations, partielles ou totales, du gros intestin; il a perdu 9 malades sur 39, soit 23 p. 100. Beaucoup de survivants, autrefois en proie à l'entérite et à la neurasthénie grave, ne goûtent le plaisir de vivre que depuis cette simplification. La mortalité est encore trop forte pour qu'une pareille opération ne soit pas un recours exceptionnel. Mais la technique chirurgicale progresse tous les jours. Quel chirurgien aurait prévu, il y a cinquante ans, que l'ablation de l'appendice deviendrait aussi peu grave que l'extraction d'une dent?

Au point de vue scientifique, il est légitime de conclure qu'un mammifère aussi avancé dans son évolution qu'est l'homme civilisé, peut digérer et vivre sans gros intestin.

L'intestin est-il perméable aux microbes? — Il y a dans la masse de la flore intestinale des microbes

que parmi les oiseaux, les coureurs, comme les autruches et les casoars, ont acquis également un gros intestin et que leurs cæcums sont les plus développés de toute la série des êtres à plumes. Ce sont donc les exigences de la lutte pour la vie qui ont amené la formation du gros intestin chez les vertébrés. Le développement de cet organe, qui servait comme réservoir pour les résidus de la nourriture, a déterminé à son tour le développement d'une flore microbienne très riche... N'ayant besoin du gros intestin et de sa flore ni pour digérer la cellulose, ni pour garder longtemps les résidus de la digestion, l'homme ne tire aucun profit de cet organe. Par contre il en éprouve tous les inconvénients... On conçoit comment un organe devenu inutile contribue à abréger notre existence. » METCHNIKOFF, *Wilde Lecture, Manchester Memoirs*, 1901.

pathogènes et des microbes qui peuvent le devenir. Lorsqu'une blessure pénétrante perce la paroi de l'intestin, des microbes, qui étaient inoffensifs dans le tube digestif, se répandent dans la cavité générale et causent une péritonite mortelle. Aussitôt après la mort, les microbes de l'intestin envahissent tous les tissus et commencent leur œuvre de putréfaction. Pour que pareil phénomène n'arrive pas du vivant de l'animal, il faut bien que l'intestin ne se laisse pas traverser, et que cette résistance soit une propriété de la muqueuse vivante et saine.

Cette force de résistance est parfois mise en échec. Il y a des maladies qui ne s'expliquent bien que si l'on admet que le microbe pathogène a passé de l'intestin dans le sang et dans les organes. Dans le choléra des porcs, causé par un virus encore inconnu, les lésions du poumon renferment un microbe qui s'est développé à la faveur de ce virus et qui est une complication régulière de la maladie : ce microbe est un hôte normal de l'intestin des porcs sains. Dans toutes les maladies infectieuses qui se prennent par ingestion et qui ne sont pas exclusivement cantonnées sur le tube digestif, on est obligé d'admettre que le microbe passe de l'intestin dans le sang, soit directement par les vaisseaux capillaires de la muqueuse, soit par la voie détournée des ganglions lymphatiques du mésentère. Ainsi la fièvre typhoïde est surtout une maladie de l'intestin, une entérite, mais tout le temps que dure la fièvre on trouve toujours le bacille dans le sang, et parfois il va former des colonies dans des organes distants de l'intestin, comme les poumons et les os.

Une explication bien simple se présente à l'esprit : la barrière intestinale est trouée par quelque petite blessure qui laisse passer les microbes. C'est ce qui arrivait aux moutons qui prenaient le charbon quand Pasteur leur donnait à manger des spores charbon-

neuses associées à des corps piquants. Mais cette explication ne vaut pas pour tous les cas. De nombreux faits établissent la perméabilité de la muqueuse saine.

Le problème a pris toute son importance le jour où l'on a discuté de près les conditions de l'infection tuberculeuse. Behring a pensé, après Chauveau, que le bacille pénètre dans l'organisme de l'homme et du bœuf, non seulement par les voies respiratoires, mais par les voies digestives. Cette idée lui fut suggérée par la prédominance des lésions mésentériques dans la tuberculose de l'enfant, comparée à la prédominance des lésions pulmonaires dans la tuberculose de l'adulte; il se dit que la tuberculose commençait toujours chez l'enfant par l'intestin et ne s'épanouissait dans le poumon que chez le sujet adulte. L'intestin de l'adulte ne se laisserait pas traverser comme celui de l'enfant. C'est que chez l'enfant, et en général chez les animaux nouveau-nés, la muqueuse intestinale n'est pas recouverte du revêtement continu, parfait, qui s'établira plus tard; le revêtement est discontinu, lacunaire, et permet le passage des microbes. On cherche la lésion intestinale et on ne la trouve pas, parce qu'il n'y en a pas; il y a eu pénétration, il n'y a pas eu effraction.

L'idée de Behring a été amplifiée au point que certains observateurs ont prétendu que l'invasion par l'intestin était plus fréquente que l'invasion par le poumon; et comme on cherchait à la fois des preuves et des termes de comparaison, on a étudié de près la pénétration par l'intestin non seulement du bacille tuberculeux, mais de divers autres microbes, pathogènes et non pathogènes, et même des poussières inertes. L'anthracose pulmonaire, cette maladie ou plutôt cet état anatomique qui consiste dans l'imprégnation des poumons par les poussières de charbon qui flottent dans l'air des mines et dans l'atmosphère

des usines , a fourni un champ de bataille aux partisans et aux adversaires de l'idée de Behring, et il en est résulté une multitude d'expériences qui n'ont pas manqué de nous instruire.

Les poussières peuvent gagner le poumon en passant par l'intestin; mais ce n'est pas la règle; le fait se produit seulement lorsque les poussières sont administrées par quantités massives, apportées coup sur coup : ce sont des conditions artificielles et exceptionnelles, non les conditions naturelles. Il en est de même des microbes. Chez un animal en parfaite santé, ils ne franchissent pas la paroi de l'intestin; ils la franchissent sous l'influence du jeûne et de la fatigue (expériences de Ficker). On peut dire que leur passage est — de très loin encore — le commencement d'un phénomène agonique, une anticipation sur l'exode qui se produit aussitôt après la mort.

N'oublions pas cependant que, d'après les constatations de Porcher et Desoubry, des microbes passent de l'intestin dans le sang chaque fois que l'animal digère et que pour obtenir des sérums purs on ne saigne jamais qu'en dehors des heures de digestion les chevaux antidiphtériques et antitétaniques. La question est moins simple qu'elle ne le paraît, parce que la muqueuse n'est pas plus inerte que les microbes; elle peut l'être beaucoup moins. Faite de cellules vivantes et actives, elle est, de plus, parcourue par des cellules vivantes et mobiles — les leucocytes — qui jouent un rôle actif dans les phénomènes de digestion et d'absorption, de défense et de résistance.

Cette défense cellulaire n'infirme pas la conclusion de ce chapitre. Inutile à la digestion, ouvrière de putréfaction, la flore intestinale est une cause permanente de périls pour l'organisme. Elle représente en nous le monde extérieur, avec ses fermentations non disciplinées, qui ne se limitent que par leur concurrence;

elle représente à l'intérieur de notre corps ces légions innombrables des microbes de la nature, qui trouvent un aliment et une proie dans toute matière fermentescible, et qui sont prêts à décomposer les albumines et les hydrocarbones de nos tissus vivants, avec le même appétit que les microbes qui attaquent le sucre et la caséine du lait en fermentation. La force de résistance de l'organisme est contre-balancée par sa sensibilité aux poisons sécrétés sans cesse, et capables de hâter la vieillesse quand ils ne causent pas directement la mort.

Les recherches sur la flore intestinale tiendront une place de plus en plus grande en médecine expérimentale. C'est par elles que la microbiologie abordera l'étude des maladies chroniques que l'on appelle maladies de la nutrition, telles que la goutte, les rhumatismes et le diabète. La découverte des virus dits invisibles prouve encore que le champ d'action des microbes est beaucoup plus vaste qu'on ne l'avait supposé et qu'il peut fort bien exister des légions de bactéries actives là où nous n'en voyons encore aucune.

CHAPITRE III

FORME ET STRUCTURE DES MICROBES

Microbes animaux et microbes végétaux. Protozoaires. Champignons et bactéries.
Formes extérieures des bactéries. Membrane; cils vibratiles, capsules. Multiplication. Spores.
Pléomorphisme des bactéries. Place des bactéries dans la classification.
Noyau des bactéries : noyau diffus.
Reproduction et sexualité chez les microbes.
Composition chimique.

On appelle microbes des êtres vivants qui ne peuvent être bien vus qu'au microscope. Ils sont les organismes les plus simples que l'on trouve dans la nature. Les uns appartiennent au règne animal, les autres au règne végétal. Le bacille tuberculeux, le bacille typhique sont des bactéries, et les bactéries sont des végétaux inférieurs. Le trypanosome de la maladie du sommeil est un infusoire, c'est un animal inférieur.

Animaux ou végétaux, presque tous les microbes sont formés d'une cellule unique. Lorsqu'il y a plusieurs cellules, ce sont des cellules à peu près identiques et juxtaposées. Les tissus et les organes étant des systèmes de cellules, les microbes ne possèdent ni tissus ni organes.

Comme toute cellule, un microbe possède un noyau et du protoplasma.

La cellule végétale est enveloppée par une membrane dont la composition n'est pas bien connue, et

même lorsqu'il est mobile, le microbe végétal est plus rigide que le microbe animal.

Les microbes sont de tous les êtres vivants les plus répandus. Il y en a partout où il existe de la matière organique.

Protozoaires. — Dans une infusion de foin — une poignée de foin dans un bocal d'eau, — on voit au microscope des êtres mobiles, dont la surface est munie de cils, fouets ou flagelles en vibration ; ce sont des infusoires, les uns flagellés, les autres ciliés.

Fig. 15. — Trypanosomes et globules du sang.

La maladie du sommeil est causée par un *trypanosome* infusoire flagellé que l'on trouve à certains moments dans le sang, dans les ganglions lymphatiques du cou et dans le liquide céphalo-rachidien. Chacun de ces infusoires est un vermicule aplati, à l'intérieur duquel sont deux noyaux, un gros et un petit ; sur le côté, une membrane ondulante bordée par le flagelle, qui se prolonge à l'extrémité antérieure. Les trypanosomes se multiplient en se divisant dans le sens de la longueur : la division porte successivement sur le petit noyau, le flagelle, le gros noyau et le protoplasma. Il existe peut-être une reproduction sexuée.

On trouve souvent dans l'intestin des lapins un

parasite animal qui passe par une série assez compliquée de formes différentes : il accomplit un *cycle évolutif*, une partie chez le lapin, une partie en dehors de l'organisme du lapin. Ce parasite est une coccidie, de la classe des sporozoaires. Le microbe du paludisme est un parasite des globules du sang, un hématozoaire, que l'on a longtemps apparenté aux coccidies, que certains caractères font plutôt considérer maintenant comme dérivé des flagellés. Il accomplit un cycle évolutif, une partie dans le sang de l'homme, l'autre partie dans l'organisme d'un moustique du genre *Anopheles*. Selon le stade de l'évolution, l'hématozoaire de Laveran a une reproduction asexuée et une reproduction sexuée. La reproduction sexuée caractérise le développement chez le moustique.

On ne doit pas se lasser de répéter qu'un microbe protozoaire n'est bien connu que si l'on connaît tout son cycle évolutif.

Moisissures. — Une tranche de pain ou une rondelle de citron abandonnées à elles-mêmes dans des conditions convenables de température et d'humidité se couvrent d'un fin gazon, blanchâtre ou verdâtre : ce sont des moisissures, des champignons inférieurs, du règne végétal. Au microscope, dans une parcelle de ce gazon dissociée dans une goutte d'eau, on voit un feutrage de tubes ou filaments, cloisonnés ou non de distance en distance : ce feutrage est le *mycélium*. Du mycélium s'élèvent verticalement des tiges qui supportent une tête, la tête porte elle-même de petits grains qui ressemblent à des fruits. Chez les *Mucors*, la tête est

Fig. 16. — *Mucor.*

un sac sphérique rempli de ces grains. Chez les *Penicilliums*, la tête se compose de ramifications ou digi-

Fig. 17. — *Penicillium.*

Fig. 18. — *Aspergillus*

tations qui se divisent à leur tour; les dernières s'étranglent en donnant des *conidies;* l'ensemble a l'aspect d'un petit pinceau. Chez les *Aspergillus*, la fructification ressemble à la tête d'un oignon en fleurs.

Fig. 19. — *Mucor* prenant la forme levure dans la profondeur du liquide sucré.

Un fragment de mycélium, reporté sur un milieu convenable, produit un nouveau mycélium. Les conidies donnent aussi un nouveau mycélium. Chez les mucorinées, deux cellules en se fusionnant peuvent donner un œuf; souvent, ces deux cellules étant différentes, la reproduction

est sexuée. Si l'on immerge un mucor dans la profondeur d'une liqueur sucrée, il n'y a plus formation d'un mycélium abondant ; on ne verra que de courts articles, arrondis ou ovoïdes, qui se reproduisent à leur tour par bourgeonnement, comme des levures. Mais chacun de ces articles, reporté sur un milieu sucré au contact de l'air, donnera en surface un mycélium. Cette transformation d'un mycélium en levures, qui jouent d'ailleurs le rôle de ferments comme des levures, a été découverte par Pasteur. Il pensa qu'au cours des âges les levures se sont formées par adaptation des moisissures à la vie fermentative.

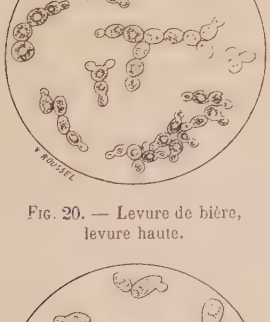

Fig. 20. — Levure de bière, levure haute.

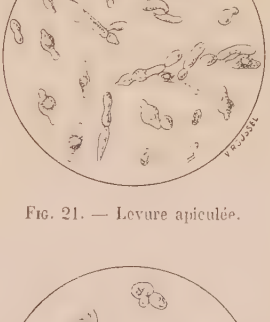

Fig. 21. — Levure apiculée.

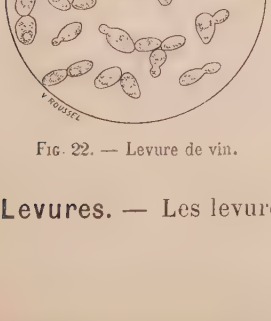

Fig. 22. — Levure de vin.

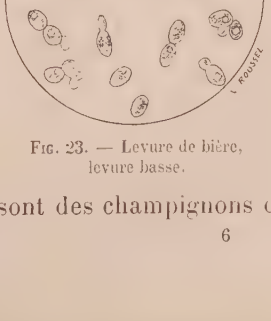

Fig. 23. — Levure de bière, levure basse.

Levures. — Les levures sont des champignons du

groupe des Blastomycètes. Ce sont des cellules arrondies ou elliptiques qui se multiplient le plus souvent par bourgeonnement ou gemmation. Certaines se multiplient en se divisant en deux, par scissiparité. Les levures peuvent donner des graines ou spores, au nombre de 2 à 10, qui restent enfermées dans la cellule-mère jusqu'au moment où celle-ci, venant à éclater, la germination des spores devient possible.

Bactéries. — Lorsqu'on parle couramment de microbes, on entend le plus souvent les bactéries. Les bactéries sont des végétaux inférieurs, unicellulaires, dépourvus de chlorophylle, presque tous incapables de prendre leur carbone à l'acide carbonique de l'air, incapables de vivre s'ils ne trouvent pas de matière organique toute faite, voués par conséquent à une vie saprophytique (des moisissures sur un fruit) ou parasitaire (par exemple, le bacille typhique dans l'intestin). Répandues dans toute la nature, les bactéries sont les principales ouvrières des décompositions et recompositions de la matière organique et de la matière vivante.

Fig. 24. — Principales formes bactériennes.

1. *Cocci*. — 2. Diplocoques. — 3. Streptocoques ou grains en chapelet. — 4. Staphylocoques ou grains en grappes. — 5. *Sarcines*. — 6. *Bacterium*. — 7. Bacilles. — 8. Vibrion. — 9. Spirilles. — 10. Spirochètes. — 11. *Clostridium*.

La classification usuelle des bactéries est un rangement provisoire d'après la forme extérieure. Les bactéries rondes sont dites microcoques ou *cocci*. Les streptocoques sont, suivant le mot de Pasteur, des « chapelets de grains » ; les staphylocoques, des grappes de grains. Selon que les microcoques se divisent, pour se multiplier, suivant deux ou trois directions de l'espace, leurs groupements sont du type *merista* ou

du type *sarcine*. Les *bacilles* sont des bactéries longues dont les extrémités sont coupées net ; lorsque les extrémités sont arrondies, on a le type *bacterium*, en fuseau ou en navette. Les bactéries courbes sont les vibrions, les spirilles et les spirochètes.

La cellule bactérienne est enveloppée d'une membrane, elle n'est pas nue comme la cellule d'une amibe. C'est cette enveloppe résistante et jusqu'à un certain point élastique, qui fait qu'un spirille en tire-bouchon garde sa forme malgré ses mouvements, et que les microbes mobiles et flexibles reprennent leur forme après avoir subi des déformations. La membrane prend des colorations qui ne sont pas celles du protoplasma. Elle n'est pas la même chez toutes les bactéries : tantôt elle est cellulosique ; tantôt elle ressemble à de la chitine ; tantôt elle est imprégnée de substances grasses ou cireuses (bacilles tuberculeux). On a trouvé dans la membrane de certaines bactéries du fer et du silicium. Parfois, dans de vieilles cultures, on voit des enveloppes sans leur contenu, pareilles à des étuis vidés.

Certaines bactéries possèdent, en plus du mouvement brownien, une mobilité propre : on les voit parcourir de longs trajets en pirouettant sur elles-mêmes. On a calculé que le vibrion cholérique peut parcourir 18 centimètres à l'heure, soit dix à quinze fois sa longueur en une seconde. Cette mobilité est due à des cils ou flagelles, analogues à ceux des cellules épithéliales vibratiles ou des infusoires ciliés. Ils sont souvent plus longs que la bactérie qui les porte. Dans les vieilles cultures ils se détachent et tombent épars dans le milieu. Sont-ils de fines expansions du protoplasma cellulaire, qui

Fig. 25. — Cils des bactéries.

passent à travers des pores de la membrane d'enveloppe? ou des expansions de cette enveloppe elle-même? Sont-ils, non seulement des organes de propulsion, mais aussi des sortes de tentacules qui augmentent la surface de la bactérie et jouent un rôle dans la nutrition, surtout chez les bactéries jeunes? On ne peut donner de réponse nette à ces questions. D'après les expériences physiologiques de G. de Rossi sur l'agglutination et l'immunisation, les cils se comportent comme du protoplasma. Leur fonctionnement est arrêté aux températures très basses et au-dessus de 50°. Lorsqu'une bactérie qui ne porte de cils qu'à une extrémité (certains vibrions) est attirée vers une matière déterminée (ce que l'on appelle une action de chimiotaxie positive), le ou les cils se mettent en avant et marquent l'extrémité antérieure du microbe, — comme le flagelle chez les Trypanosomes.

Certaines bactéries, comme le pneumocoque et le pneumobacille, sont entourées d'une gaine ou capsule. Une capsule peut envelopper plusieurs bactéries; les microbes inclus en grande masse dans une capsule géante forment une *zooglée*. Les bactéries qui apparaissent encapsulées dans les milieux albumineux de l'organisme infecté ne le sont pas toujours dans les cultures artificielles. La capsule paraît être une sécrétion de défense. Le bacille charbonneux se défend contre l'action toxique du sérum de rat en s'entourant d'une gaine épaisse, constituée par une sorte de mucus qui fixe cette toxine et la rend inoffensive. Dans le sang des lézards, qui sont très résistants au charbon, le bacille charbonneux s'entoure d'une forte gaine muqueuse.

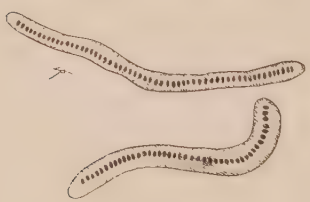

Fig. 26. — Streptocoques s'entourant d'une gaine muqueuse.

Les streptocoques se revêtent parfois, chez les cobayes résistants, d'une pareille enveloppe défensive. Les streptocoques des infections chroniques (otites, infections nasales) sont souvent encapsulés. Les sarcines ne sont d'ordinaire pas pathogènes, et on a décrit des sarcines encapsulées qui étaient pathogènes pour les animaux de laboratoire.

Les bactéries se multiplient par division transversale. Le cas de la *Pasteuria ramosa*, décrite par Metchnikoff, est une exception. Une bactérie déposée dans un milieu convenable donne au bout d'un certain temps deux bactéries, ces deux en donnent quatre, et ainsi de suite : on conçoit à quels nombres fantastiques mène cette progression géométrique. Dans la nature et dans les milieux de culture artificiels, la progression est limitée par la quantité de nourriture disponible et par l'accumulation des produits d'excrétion ; les cultures finissent par s'empoisonner elles-mêmes. Mais, même dans une goutte de liquide nutritif, l'énergie de pullulation est énorme. Une chaîne du *Bacillus ramosus*, étudié par Marshall Ward, doublant de longueur en trente-cinq minutes, en douze heures un seul bacille en produit 4 millions, et un article d'un centième de millimètre donne en douze heures l'équivalent d'un filament de 40 mètres. Pasteur avait suivi au microscope la croissance des levures de vendange dans du jus de raisin à 13° : un globule en aurait donné 10 millions en vingt-quatre heures si rien n'était venu limiter le développement. On comprend que les infiniment petits puissent faire masse et mettre en jeu des énergies énormes.

Spores. — Certaines bactéries donnent des spores ; la spore apparaît comme un point brillant dans le filament ; le protoplasma de la cellule s'appauvrit à mesure que la spore grossit, comme si la sporulation était une condensation de la matière vivante. Plus

tard, le bacille disparaît et la spore est libre. Revêtue d'une enveloppe résistante, la spore est comme une graine capable de se conserver longtemps et de germer dans des conditions propices pour donner un nouveau bacille. C'est par les spores que se conservent d'une façon si tenace, dans la nature, le bacille du tétanos et le bacille du charbon. Le bacille charbonneux est tué par un chauffage à 60°, la spore n'est tuée que par trois minutes d'ébullition à 100°.

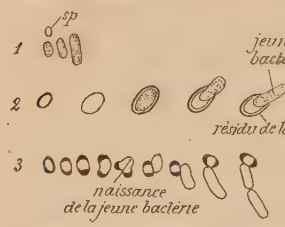

Fig. 27. – Germination des spores. Plusieurs types.

1. La spore germe en se développant sur toutes ses dimensions. — 2. La spore germe par une sorte de déhiscence terminale. — 3. La spore germe par une sorte de déhiscence latérale. (D'après de Bary et Prazmowski).

Les spores qui naissent à l'intérieur des bactéries sont les endospores. On a donné le nom d'*arthrospores* à des granules arrondis que certaines bactéries forment par segmentation ou étranglement, ou, peut-être, par contraction de leur substance : par exemple, le vibrion du choléra, qui ne donne pas d'endospores.

Les propriétés d'un bacille charbonneux sont fixées par sa spore et transmises héréditairement à la nouvelle génération.

Il n'est pas impossible qu'il existe une différenciation sexuelle dans les bactéries qui sporulent.

Pléomorphisme des bactéries. — Les formes bactériennes n'ont pas l'immutabilité des formes cristallines, ni même la fixité relative des espèces animales et végétales supérieures. Elles sont variables au point de dérouter les bactériologistes. Dans une culture pure on trouve souvent une telle diversité de formes, longues et courtes, arrondies et

filamenteuses, qu'on la croirait impure. Le bacille diphtérique, du milieu naturel à un milieu artificiel, d'un milieu artificiel à un autre, se raccourcit ou s'allonge, et donne dans les vieilles cultures des formes qui ressemblent à des staphylocoques. Il existe une bactérie si changeante qu'on l'a baptisée *Proteus*, un protée. Le *Bacillus prodigiosus*, bactérie qui donne des colonies rouges, — c'est lui qui produisait le miracle des hosties sanglantes, — se multiplie très vite et donne des *cocci* sur milieux alcalins; ces cocci réensemencés sur milieu faiblement acide se multiplient moins vite et donnent des formes bacilles. Les bactéries sont des organismes multiformes ou *pléomorphes*.

Dans les vieilles cultures ou dans les cultures en milieux défavorables, on voit des formes différentes

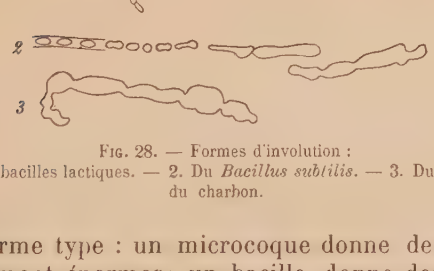

Fig. 28. — Formes d'involution :
1. De bacilles lactiques. — 2. Du *Bacillus subtilis*. — 3. Du bacille du charbon.

de la forme type : un microcoque donne des boules relativement énormes; un bacille donne des formes en raquette ou en massue, en poire, en outre. Un bacille qui n'est jamais ramifié donne des formes rameuses. Ces formes anormales sont dites formes d'involution; c'est encore du pléomorphisme.

Dans les premiers temps de la bactériologie, on a longuement discuté sur ce pléomorphisme. Il n'y a pas d'espèces bactériennes, disait Nægeli : les bacté-

ries sont un groupe immense où l'on ne distingue ni espèces, ni familles, ni genres. Un coccus devient, si les conditions s'y prêtent, bâtonnet ou spirille. La fonction est variable comme la forme. On ne peut admettre qu'à une fermentation donnée corresponde toujours une espèce bactérienne déterminée; un microbe peut être tour à tour ferment acétique, ferment lactique, ferment butyrique. Il n'existe pas de spécificité. De là la croyance que l'on pouvait sans peine rendre pathogène une bactérie inoffensive, comme le *B. subtilis* des infusions de foin.

Le botaniste Cohn exagérait la fixité des espèces autant que Nægeli exagérait le pléomorphisme; et les bactériologistes-médecins, désireux de découvrir dans chaque maladie infectieuse un agent spécifique, suivaient les idées de Cohn. Comment s'orienter parmi les germes pathogènes s'il n'existe aucune constance de formes? R. Koch reprochait aux « pléomorphistes » de faire leurs observations sur des cultures impures ou sur des infusions contenant des espèces déjà très nombreuses : ce n'était plus du pléomorphisme, mais de la confusion.

Un autre observateur, Kurth, ayant démontré le pléomorphisme du *Bacterium zopfii* dans des cultures pures, les partisans de Cohn et de Koch repartirent que les espèces saprophytes manquent de fixité, mais que les espèces pathogènes sont fixes. Sous leurs yeux, le bacille du charbon restait toujours bacille. Mais on dut reconnaître le pléomorphisme d'autres espèces pathogènes, par exemple le vibrion cholérique et la bactérie du choléra des poules.

Il faut, disaient enfin les partisans de la fixité, distinguer la constance de la forme et la constance de l'espèce. Un vibrion cholérique peut modifier sa forme et rester toujours vibrion cholérique. Un têtard de grenouille verte ne ressemble pas à une grenouille verte adulte, et il appartient sans aucun doute à

l'espèce grenouille verte. Mais il est certain que ce n'est pas seulement la forme, mais l'espèce même en tant qu'espèce, qui varie chez les bactéries; et c'est encore plus vrai des propriétés physiologiques que de la forme. Le bacille de la tuberculose, entre autres, est susceptible d'adaptations très diverses.

Les espèces bactériennes existent; mais elles sont ce que l'on appelle, en langage de classification, de « mauvaises espèces ». « Qu'une classification méthodique soit souvent embarrassée de poser des barrières artificielles, rien n'est moins étonnant. Le monde n'a pas été créé pour la plus grande joie des botanistes descripteurs, et il y a autant d'intérêt pour la science à avoir démontré qu'une classification est impossible qu'il y en aurait eu à l'établir si elle avait été possible (E. Duclaux). »

En tout cas, la faculté d'adaptation et le pouvoir de variation expliquent la destinée des bactéries. Les espèces pathogènes ont dû provenir des espèces saprophytes par voie d'adaptation à des organismes déterminés. Le même virus, au cours des âges, s'adaptant à l'espèce humaine et à l'espèce bovine, a donné la variole et la vaccine, et cette adaptation est devenue le principe d'un merveilleux procédé thérapeutique. C'est en faisant varier les virus par des actions physiques ou chimiques que Pasteur a le premier fabriqué des vaccins.

Plus récemment, on a cherché parmi les bactéries des exemples de *mutations* pareilles à celles qu'a étudiées le botaniste Hugo de Vries. Dans une culture pure d'un colibacille, Massini a vu que certains individus ont acquis brusquement le pouvoir de faire fermenter le lactose, et que cette propriété se transmet à leurs descendants. L'atténuation des vaccins charbonneux de Pasteur est l'exemple d'une propriété acquise et transmise héréditairement par la spore.

En raison même du pléomorphisme et de la plasticité des bactéries, il faut se garder de voir partout des mutations. On obtient parfois des modifications difficiles à fixer et qui ne constituent pas des races. On a pu cultiver le *B. prodigiosus* à 37°5, sans qu'il produisît son rouge, pendant une série de générations; mais à la trente-cinquième, reporté à 22°, il donnait de nouveau son pigment. D'ailleurs, la mutation ne se définit pas seulement par la variation brusque; il faut ajouter qu'elle se transmet par reproduction sexuée. On ne pourrait parler de mutation que dans les cas semblables à celui du B. du charbon, parce qu'on a soupçonné qu'il y a une sexualité chez les bactéries sporulées.

Il n'en est pas moins vrai que la vie des bactéries offre nombre de faits conformes aux lois darwiniennes. « La science des microbes, comme toutes les branches de la biologie, a tiré profit de la théorie de l'évolution, et, par un juste retour, elle a apporté à la théorie darwinienne une confirmation éclatante. » (Metchnikoff.)

Place des bactéries dans la classification. — Leeuwenhek qui, en 1683, décrivait dans ses *Arcana naturæ detecta* des microorganismes de la bouche, observés avec des lentilles qu'il avait polies lui-même, les présentait comme des animalcules. En 1838, Ehrenberg leur donnait une place dans son ouvrage sur les Infusoires, et les rangeait parmi les Vibrions, qu'il regardait comme des formes animales. Mais leur évolution et leurs fonctions indiquent que les bactéries sont des végétaux inférieurs.

Faut-il les classer parmi les champignons (moisissures et levures), ou parmi les algues? Par l'absence de chlorophylle, les bactéries ressemblent aux champignons et on les a longtemps appelées *Schizomycètes*, ou champignons se multipliant par division transver-

sale. Il y a des bactéries, les Streptothricées. qui, par leur forme filamenteuse et ramifiée, sont un trait d'union entre les bactéries et les champignons les plus simples. D'autre part, il y a des levures qui ressemblent aux bactéries, en ce qu'elles donnent des endospores et se multiplient par division au lieu de se multiplier par bourgeonnement.

Fig. 29. Streptothricée. Bactérie à ramifications.

Cependant c'est avec certaines algues, les Cyanophycées ou algues bleues, que la parenté est le plus marquée. Les Cyanophycées se reproduisent par division et présentent des formes diverses, longues, rondes, courbes. analogues aux cocci, aux coccobacilles et aux bacilles. Elles sont « pléomorphes », comme les bactéries. Elles possèdent de la chlorophylle et les bactéries n'en ont pas, mais le pigment coloré que les Cyanophycées possèdent en plus de la chlorophylle, le phycochrome (le plus souvent bleu-verdâtre, soluble dans l'eau et diffus dans la cellule) n'est pas sans analogie avec le pigment de certaines bactéries. Certaines algues s'accumulent dans des gaines mucilagineuses comparables aux zooglées de certaines bactéries. Les Cyanophycées ne forment pas d'endospores, mais donnent des arthrospores, comme certaines bactéries. Il y a des espèces, comme les *Beggiatoa*, dont on ne sait trop si on doit les ranger parmi les bactéries ou parmi les Cyanophycées. Ces analogies sont frappantes, et l'on a fait des *Bactériacées* une famille d'algues voisine des *Cyanophycées*.

Mais au nom des différences qui subsistent entre ces deux familles, et des ressemblances qui rapprochent les bactéries des champignons (moisissures et

levures), certains savants forment avec les bactéries un groupe hétéroclite où voisinent des représentants plus ou moins déformés ou dégénérés de divers végétaux inférieurs. Il y a des bactéries-algues, sans doute; il y a aussi des bactéries-moisissures et des bactéries-levures; il y aurait même des bactéries protozoaires, des bactéries animales : les spirochètes.

On pensera alors que les bactéries ne sont pas les formes originelles d'où les autres seraient dérivées, mais au contraire que les bactéries dérivent de champignons et d'algues mieux caractérisés, dont les caractères ont été oblitérés par le parasitisme. Les formes ramifiées que présente (rarement) le bacille tuberculeux, les endospores du bacille du charbon, les arthrospores des Streptothricées, seraient des stigmates d'atavisme.

Noyau des bactéries. — Quand on cherche, dans la cellule bactérienne, le noyau sous son aspect ordinaire d'une *masse distincte* au sein du protoplasma, on ne le trouve pas.

Une cellule sans noyau : plusieurs observateurs (A. Fischer, Migula, Massart) n'ont pas reculé devant cette affirmation paradoxale. Ils n'en voient pas trace : ce que d'autres ont pris pour un noyau, grand ou petit, n'est, selon eux, qu'un espace vide ou vacuole, qui se divise en même temps que la cellule et peut se fragmenter en vacuoles plus petites. Les granulations éparses dans le protoplasma ne sont pas des grains de chromatine, elles n'en ont pas les réactions; ce sont des produits d'échanges nutritifs ou des matières de réserve. On les a appelés corpuscules *métachromatiques*, parce que teints avec les colorants bleus ou violets ils prennent un autre ton, une coloration rougeâtre.

Ces observations se font de préférence sur de grosses bactéries que le hasard a fait rencontrer dans

la nature. Il est curieux que telle d'entre elles, par exemple *B. asterosporus*, qui a servi à Migula pour démontrer l'absence de noyau, ait servi à d'autres pour démontrer l'existence d'un, voire même de plusieurs noyaux bien définis. De très habiles cytologistes ont objecté que les partisans du noyau se sont laissés tromper par des apparences : qu'ils ont pris pour des masses chromatiques les cloisons transversales qui se forment dans certaines grosses bactéries au moment de la division, et qu'ils ont même choisi comme sujet de démonstration des bactéries qui ne sont pas des bactéries : le *Bacterium gammari* de Vejdowsky serait un champignon voisin des levures et se multipliant par division, et une autre bactérie étudiée par le même auteur, qui l'a trouvée dans le tube digestif d'un annélide (*Bryodrilus*) devrait plutôt être considérée comme une moisissure.

Aujourd'hui l'on ne peut donner raison à ceux qui affirment qu'il n'y a aucun noyau, ni à ceux qui décrivent un noyau bien défini. La vérité est que les bactéries possèdent un *noyau diffus*. Au lieu de former une masse à contours nets, la substance chromatique est répandue dans le protoplasma sous forme de granulations, bien distinctes des granulations métachromatiques.

Il y a longtemps, Weigert avait dit que le noyau est comme fondu ou dissous dans le cytoplasme : car c'est par les colorants du noyau que se colorent au mieux les bactéries; Bütschli pensait que le cytoplasme des bactéries est réduit à une mince couche appliquée contre la membrane et que la bactérie, loin de manquer de noyau, est au contraire presque tout noyau. Et pourquoi aurait-elle tant de ce cytoplasme, qui remplit la fonction nutritive? La bactérie est parasite et reçoit sa nourriture toute préparée. La grande affaire pour elle, c'est de se multiplier, de pulluler : il est donc naturel qu'elle possède un noyau énorme,

comme les spermatozoïdes et les cellules embryonnaires, si bien qu'on a pu dire que les bactéries sont des « noyaux libres ».

Schaudinn a soutenu brillamment les mêmes idées, d'après ses observations sur le plus gros des bacilles connus, le *Bacillus Bütschlii*, trouvé par lui dans l'intestin des blattes ou cafards. Les grains de chromatine y sont épars dans le protoplasma; pour donner

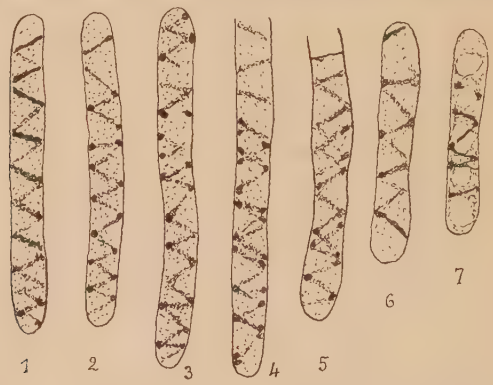

Fig. 30. — *Bacillus maximus buccalis*. (D'après Swellengrebel)
Le « filament spiralé » représente un système chromidial, qui se divise (4 et 5).

les deux spores ils se rassemblent et la chromatine se condense aux deux extrémités. L'état diffus du noyau n'est pas moins évident chez le *B. maximus buccalis* de Swellengrebel.

Le noyau diffus n'est pas la propriété exclusive des bactéries. Chez plusieurs protozoaires qui possèdent normalement un noyau figuré, on voit à certains moments du développement ou dans certaines conditions de nutrition, le noyau figuré devenir noyau diffus. Les noyaux diffus ont reçu de R. Hertwig le nom de *chromidies*. Il y en a plusieurs variétés, et le noyau du *B. Bütschlii* et le noyau des bactéries en général doivent être considérés comme des chromidies.

Le noyau des Cyanophycées a été le sujet des mêmes contestations; on admet aussi, chez ces algues inférieures, l'existence d'un noyau chromidial bien distinct des corpuscules métachromatiques.

Reproduction et sexualité. — Il y a sexualité dans une espèce lorsque la fécondation s'opère par la fusion de deux noyaux différenciés, dont l'un est mâle et l'autre femelle.

Chez l'hématozoaire du paludisme, l'acte sexuel s'accomplit dans le corps du moustique entre le flagelle et l'élément femelle : c'est le point de départ de la génération sexuée.

Depuis que Schaudinn a vu des formes trypanosomes dans le cycle évolutif d'hématozoaires voisins de celui du paludisme, on est porté à admettre chez les trypanosomes des formes mâles et des formes femelles. Outre la multiplication asexuée, par division longitudinale, il existerait chez les trypanosomes une reproduction sexuée.

Chez les Champignons, l'œuf, forme parfaite de la reproduction, résulte de la fusion, protoplasme à protoplasme, noyau à noyau, de deux cellules différenciées appelées gamètes, l'un mâle et l'autre femelle. On dit qu'il y a hétérogamie quand le gamète mâle diffère manifestement du gamète femelle; il y a isogamie lorsqu'ils sont identiques. L'asque et la baside sont des modes de reproduction sexuée.

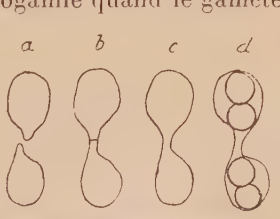

Fig. 31. — Stades successifs de la conjugaison chez un *Zygosaccharomyces*. (D'après Barker.)

Chez les levures, les exemples de conjugaison ne manquent pas. Dans l'espèce *Zygosaccharomyces*, avant la formation intracellulaire des spores, deux cellules voisines émettent chacune un petit bec; ces

deux becs se joignent; par le petit canal ainsi formé se fait une fusion des noyaux (selon Barker). Les deux cellules restent unies et forment une asque

Fig. 32. — Fusions nucléaires et formation des spores dans la *Schizosaccharomyces octosporus*.

étranglée entre deux renflements. Même processus chez certains Schizosaccharomycètes, où l'asque rappelle aussi par sa forme plus ou moins étranglée qu'elle provient de deux cellules. Comme les cellules qui se conjuguent proviennent de la même souche, appartiennent à la même génération ou à deux générations très rapprochées, cette conjugaison des levures est une isogamie.

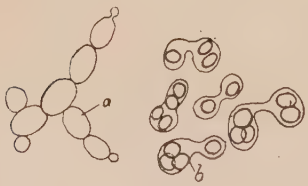

Fig. 33. — Levures *Zygosaccharomyces*. *a*) Cellules végétatives; *b*, Asques.

Chez les bactéries, on n'a longtemps vu que la multiplication par division transversale et la reproduction asexuée paraissait être la règle absolue. Mais voici que Förster a décrit une conjugaison chez des bactéries sulfureuses; elles se rassemblent par deux ou par trois, émettent des prolongements, s'unissent puis se séparent : ce serait une conjugaison entre individus sans doute différenciés, et ressemblant, de

loin, à la conjugaison bien connue des infusoires.

Les observations de Schaudinn sur *B. Bütschlii* ont établi que la conjugaison existe aussi chez les

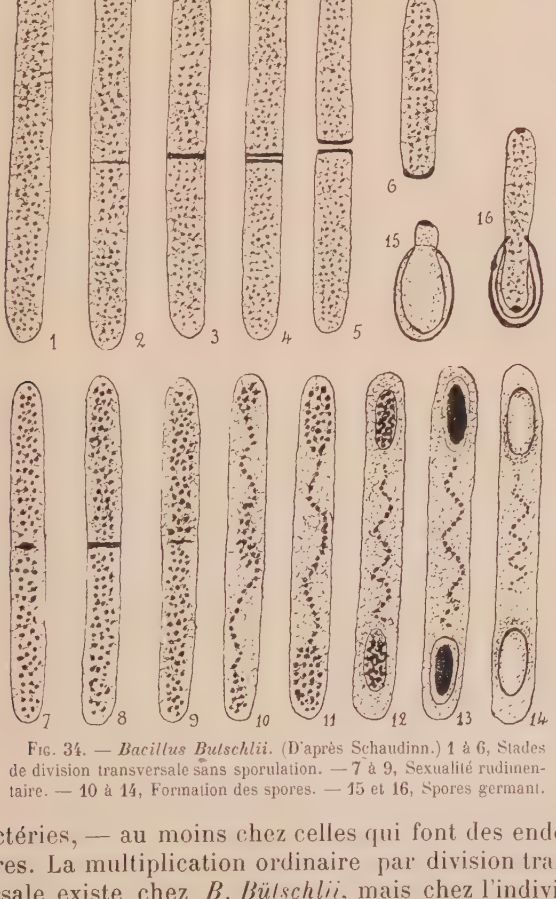

Fig. 34. — *Bacillus Butschlii.* (D'après Schaudinn.) 1 à 6, Stades de division transversale sans sporulation. — 7 à 9, Sexualité rudimentaire. — 10 à 14, Formation des spores. — 15 et 16, Spores germant.

bactéries, — au moins chez celles qui font des endospores. La multiplication ordinaire par division transversale existe chez *B. Bütschlii*, mais chez l'individu qui va sporuler on voit d'autres phénomènes parti-

culiers : il commence par se diviser en deux; seulement, presque aussitôt que formée, la cloison transversale s'efface, se résorbe, les deux cellules qui venaient d'être séparées par la cloison se confondent en une seule; entre elles s'opère un échange de substance chromatique; enfin, presque tous les granules chromatiques se ramassent aux deux pôles pour former les deux spores. Si peu de temps qu'ait duré la cloison, il a existé, pendant cet instant, deux cellules qui se sont conjuguées : c'est, selon Schaudinn, un acte de sexualité rudimentaire. Il existe une conjugaison analogue chez *B. Sporenema*.

C'est une autogamie, ou fusion entre deux éléments de la même cellule; plus exactement, c'est une conjugaison entre deux cellules filles de la même cellule mère, et on l'a appelée pædogamie.

Nombreux sont les cas d'autogamie ou « automixie » que l'on a décrits chez les protozoaires. L'automixie s'oppose à l'amphimixie, qui est la copulation de deux individus de sexes bien différenciés.

Quels rapports faut-il établir entre ces deux modes de fécondation? L'autogamie est-il le type simple et primitif d'où l'autre est dérivé? ou l'autogamie n'est-elle qu'un type dégénéré et dégradé? En ce qui concerne les bactéries, Schaudinn a vu dans la conjugaison telle qu'elle existe chez *B. Bütschlii* une sexualité rudimentaire, dégradée et résiduelle. Sans exclure de façon absolue la possibilité d'une autogamie primitive, l'école de Schaudinn considère l'autogamie en général comme un type régressif.

C'est qu'en effet, la différenciation sexuelle des gamètes est universelle dans la nature, même chez les êtres inférieurs. Les recherches sur les Protistes permettent de reconnaître à tout noyau un dimorphisme sexuel, c'est-à-dire qu'il y a dans tout noyau une dualité de substance et de fonction, l'une plus spécialement nutritive (femelle), l'autre plus spécialement

reproductrice (mâle). Toute cellule de protozoaire est, en quelque sorte, hermaphrodite, avec prédominance de l'un ou l'autre élément. Même dans l'autogamie, ce sont des éléments différenciés qui se fusionnent.

Ainsi la sexualité est universelle dans la nature. C'est de ce point de vue que Schaudinn a considéré la conjugaison rudimentaire chez le *B. Bütschlii* comme un type dégénéré. De même que la structure du noyau, l'autogamie signifie que les bactéries sont un groupe d'êtres dégradés par le parasitisme.

Composition chimique. — La composition chimique varie avec les espèces étudiées et, dans une même espèce, avec l'âge et l'alimentation. Duclaux a observé que dans les globules de levure vieux d'environ une quinzaine d'années, la proportion des corps gras, au lieu d'être de 5 p. 100 comme dans les levures jeunes, s'élève à 20, à 30 et même à 52 p. 100; la proportion d'azote peut varier de 1 à 4.

Comme nous trouvons dans la substance des microbes des albuminoïdes, des graisses, des sucres, et qu'il y a bien des albumines et bien des sucres, les chiffres que l'on donne ne peuvent servir que d'indications générales. La cellule est « un laboratoire très bien garni » et toujours en activité.

Voici les matières protéiques qui ont été isolées de corps bactériens d'espèces très diverses :

Albumines coagulables dans les sucs de presse; globulines; une protamine (chez le B. tuberculeux); protéoses (par digestion peptique).

Glycoprotéides. Phosphoprotéides et leurs dérivés : nucléines, acides nucléiques, bases xanthiques, bases pyridiques.

Une substance voisine de la chitine ou de la kératine (B. tuberculeux.)

Produits d'hydrolyse des protéines : amino-acides, bases hexoniques.

Hydrates de carbone : Cellulose; hémicellulose; sucres.

Graisses et cires. Graisses neutres (B. encapsulés, B. diphtérique, B. tuberculeux). Acides gras libres (B. tuberculeux); cires (B. tub.); lécithine (B. tub., 16 p. 100, selon Kressling); graisses phosphorées; dans les cultures de B. tuberculeux un peu anciennes, la teneur en graisses et cires oscille entre 20 et 39 p. 100.

Cendres : B. tuberculeux, 8 p. 100; colibacille, 8,5 p. 100.

Voici, d'après Ruppel, les substances protéiques retirées du bacille tuberculeux :

Acide tuberculinique.	8,5	p. 100
Nucléoprotamine.	24,5	—
Nucléoprotéide.	23	—
Graisses et cires.	26,5	—
Cendres.	9,2	—
Protéinoïdes (kératine...).	8,3	—

Ces substances passent en grande partie dans l'extrait de bacilles qui constitue la tuberculine.

Par comparaison : le corps humain contient, globalement, 65-70 p. 100 d'eau; les plantes fourragères, 60 à 80 p. 100; les algues, environ 90 p. 100.

Les bactéries sont riches surtout en albuminoïdes.

Les moisissures renferment plus de matières ternaires que de matières azotées, l'enveloppe contient de la cellulose.

Les levures contiennent beaucoup de nucléine; en vieillissant, elles s'enrichissent en graisse; leur enveloppe est cellulosique. Les cendres consistent en acide phosphorique, potasse et magnésie, soude, silice, chaux, soufre et oxyde de fer. Les cellules de levure sont plus riches en glycogène que les cellules du foie de lapin (31 et 10 p. 100 du poids de levure sèche.)

CHAPITRE IV

PHYSIOLOGIE DES MICROBES

Nutrition. Définition de l'aliment. Alimentation d'une mucédinée; expériences de Raulin. Portée de ces expériences. Alimentation des levures et des bactéries. Importance de la constitution chimique de l'aliment. La bactérie du sorbose. La notion de *terrain*.
Respiration. Vie aérobie et vie anaérobie.
Les bactéries pourprées.
Sécrétion des diastases ou enzymes.
Produits des cultures. Produits d'excrétion. Auto-intoxication des cultures.
Production de chaleur. Production de lumière. Production de matières colorantes.
Action de la chaleur sur les microbes; bactéries thermophiles.
Action de la lumière; rayons ultra-violets.
Physiologie des protozoaires. Ce sont des cellules très riches en fonctions diverses et très différenciées. Nutrition; digestion; respiration. Irritabilité. Reproduction. Parasitisme. Adaptations et spécificités. Cycle évolutif et second hôte. Cultures.

Les microbes agissent dans la nature comme des transformateurs d'énergie. Ils reçoivent l'énergie sous forme d'oxygène et d'aliments variés. Ils la rendent en produits d'excrétion, en chaleur, en lumière, et en travail. Ils en retiennent une partie pour fabriquer leur propre substance. Comme les êtres supérieurs, ils assimilent et désassimilent; chacun est un petit tourbillon d'où la matière organique sort autre qu'elle n'est entrée.

L'être vivant fabrique avec les molécules que

l'aliment lui fournit des molécules plus compliquées : il fait de la cellulose avec du sucre, et des matières azotées avec les hydrates de carbone et avec l'azote de l'ammoniaque. Pour constituer ces groupements nouveaux, il lui faut de l'énergie, c'est-à-dire de la chaleur. Il se la procure en brûlant une partie de ses aliments. Tandis qu'une partie des aliments est élevée à un niveau d'organisation plus élevé, l'autre partie descend à un niveau plus bas. Tandis, par exemple, qu'une partie devient de l'albumine, l'autre partie devient acide carbonique et eau, et n'est pas intégrée dans la substance vivante.

De même un microbe, comme l'*Aspergillus niger*, brûle à l'aide de l'oxygène de l'air le sucre qu'on lui fournit comme aliment, et cette combustion rend disponibles un certain nombre de calories : une molécule de sucre de 160 grammes fournit, en devenant CO^2 et H^2O, 673 calories. La levure de bière, qui décompose le sucre d'une façon moins complète, en alcool et acide carbonique, ne s'octroie que 33 calories. Si la levure avait les mêmes besoins alimentaires que l'*Aspergillus*, il lui faudrait utiliser une quantité d'aliments environ vingt fois plus grande : ce mode de nutrition de la levure caractérise un *ferment*, et le pouvoir ferment est d'autant plus grand que la cellule est obligée de disloquer une plus grande quantité d'aliment.

Presque tous dépourvus de chlorophylle, les microbes ne peuvent prendre directement leur carbone dans l'air, comme font les plantes vertes. Ils ont besoin d'aliments tout faits qu'ils puissent détruire, en les convertissant en acide carbonique et en eau. La chaleur fournie par cette destruction remplace pour eux l'énergie que la lumière solaire fournit aux végétaux à chlorophylle.

On peut donc appeler aliment « toute matière à laquelle un microbe donné, dans les conditions de l'expérience, peut emprunter les matériaux de son

organisation et la chaleur nécessaire pour se rendre indépendant de la chaleur solaire. Le total de l'action protoplasmique doit être exothermique, et même, d'ordinaire, il reste un peu de chaleur en excès qui élève la température du milieu. Ainsi une cuve à la surface de laquelle fonctionne le ferment acétique s'échauffe notablement. Il en est de même d'une masse de vendange en fermentation alcoolique. Mais, dans le détail, le protoplasme peut parfaitement s'adresser, pour une partie de son alimentation, à des substances déjà brûlées, incapables de fournir de la chaleur par une voie quelconque, à condition de les faire entrer dans une combinaison nutritive où figurent, en quantité suffisante, des transformations exothermiques. Le ferment nitrique peut, comme l'a montré Winogradsky, emprunter son charbon à l'acide carbonique, à la condition d'oxyder de l'acide nitreux pour le transformer en acide nitrique. De même, des ferments fixateurs d'azote peuvent emprunter ce gaz à l'air, à la condition de détruire en même temps, par voie d'oxydation, du sucre ou une autre substance hydrocarbonée capable de fournir de la chaleur en s'oxydant » (E. Duclaux).

Le protoplasma cellulaire élabore les aliments avec l'aide de ses diastases. Selon l'espèce, le protoplasma a des besoins et des préférences particulières. Il doit donc être difficile de trouver pour un microbe les aliments qui lui conviennent le mieux. Les cultures artificielles des microbes, si utiles pour la recherche scientifique et pour la médecine, exigent que l'on fournisse *à peu près* à un microbe les aliments qu'il utilise dans la nature.

Alimentation d'une mucédinée. — Expériences de Raulin. — Avec du sucre et des éléments minéraux parfaitement purs, Raulin a composé un milieu artificiel qui est pour l'*Aspergillus niger* un milieu

alimentaire plus favorable que n'importe quel milieu organique naturel. Il s'agit donc d'une *culture* dans le sens le plus complet de ce mot.

Milieu de Raulin.

Eau	1.500
Sucre candi	70
Acide tartrique	4
Nitrate d'ammoniaque	4
Phosphate d'ammoniaque	0,60
Carbonate de potassium	0,60
Carbonate de magnésium	0,40
Sulfate d'ammoniaque	0,25
Sulfate de zinc	0,07
Sulfate de fer	0,07
Silicate de potasse	0,07

Ce milieu a été composé par tâtonnements, et il a fallu une admirable patience pour faire varier le nombre et la masse des éléments, comparer les poids des récoltes obtenues, et déterminer la température, l'état hygrométrique de l'air, et jusqu'à la forme des vases de culture, qui influe sur l'accès de l'oxygène.

Si de cette liste de corps on supprime la potasse, la récolte, toutes autres conditions égales, devient 25 fois plus faible. Si l'on prend comme mesure de l'utilité de la potasse le chiffre 25, l'utilité des autres aliments est figurée par les chiffres suivants : azote 153 ; phosphore 182 ; soufre 25 ; silicium 1,4 ; magnésie 91 ; zinc 10 ; fer 2,7.

Si l'on établit le rapport entre le poids de l'un des aliments et le poids de récolte dû à sa présence, on a un nombre qui exprime l'utilité spécifique de cet aliment ; soit, pour le zinc, $\frac{22,5}{0,04} = 700$; ce rapport a été, dans plusieurs expériences, de 953. Il est pour l'azote de 17 ; phosphore 157 ; soufre 346 ; potasse 64 ; magnésie 200 ; fer 857. A noter que l'*Aspergillus* puise le zinc dans un milieu où le zinc est dilué à 1 pour 50.000.

Si l'on ajoute au liquide 1 pour 1.600.000 de nitrate d'argent, les spores de l'*Aspergillus* n'y peuvent plus germer. Du liquide versé dans un vase en argent dissout assez d'argent pour que la culture ne puisse plus s'y faire. La plante est donc un indicateur sensible qui accuse, par le refus de germer, 1/240 de sulfate de cuivre, 1/8.000 de bichlorure de platine, 1/500.000 de bichlorure de mercure.

Le zinc a la valeur d'un aliment. Le fer agit autrement, en neutralisant une substance fabriquée par la culture et qui devient nuisible, peut-être l'acide sulfocyanhydrique.

L'acide tartrique maintient l'acidité du milieu et empêche que les bactéries ne contaminent la culture, car les bactéries ne poussent bien, presque toutes, qu'en milieu alcalin. Ainsi la culture d'*Aspergillus* sur liquide Raulin fait elle-même son asepsie. Le sucre candi n'est assimilé qu'après avoir été interverti par une diastase du champignon : 3 parties de sucre fournissent environ une partie de plante. Lorsqu'on donne du glucose au lieu de saccharose, la culture *part* plus vite. Le lactose est un mauvais aliment. L'alcool (en quantité équivalente au poids de sucre) gêne la germination des spores, mais le végétal adulte s'en arrange bien : l'alcool est un antiseptique pour la graine et un bon aliment pour l'adulte. L'empois d'amidon pourrait fournir l'aliment hydrocarboné; l'amidon cru ne permet pas la germination, mais il est à la rigueur attaqué par la moisissure adulte.

Portée des expériences de Raulin. — Ce ne sont pas seulement des curiosités de laboratoire. Ce sont presque les premières expériences exactes sur les conditions de la culture et de la végétation. Pour chaque plante de nos champs, pour chaque microbe de nos laboratoires, il nous faudrait un liquide Raulin qui serait le milieu de développement idéal : tous les

perfectionnements introduits dans nos techniques de culture en sont des approximations. On a eu beaucoup de peine à faire les premières cultures du bacille tuberculeux sur sérum coagulé : on n'a obtenu des récoltes abondantes qu'en lui donnant pour aliment de la glycérine (Nocard et Roux).

Presque tous nos milieux de culture pour microbes sont empiriques. Nous leur donnons du sang, du liquide d'ascite, du sérum, parce que nous savons qu'ils vivent bien, chez l'animal, dans ces humeurs. Si nous étions aussi avancés pour les bactéries que nous le sommes pour l'*Aspergillus*, nous ferions des milieux connus, à éléments pondérables, des milieux constants, qui seraient sans doute de la plus grande utilité pour préparer les vaccins et les toxines. Lorsqu'on voit que l'*Aspergillus* est sensible au zinc au 1/50.000, à du nitrate d'argent au 1/1.600.000, on entrevoit la solution de beaucoup de difficultés techniques et l'on mesure ce qui nous reste à apprendre sur l'action des engrais, des aliments et des médicaments. Les expériences de Raulin montrent combien la bactériologie et la médecine dépendent des progrès de la chimie.

Nous savons fabriquer, par culture sur les flancs de la génisse, du vaccin *propre* ; nous ne savons pas préparer *in vitro* du vaccin qui serait bactériologiquement *pur*. Nous le saurions si nous connaissions les exigences alimentaires du virus vaccinal. C'est un microbe encore inconnu qui vit probablement à l'intérieur des cellules épidermiques ; il s'y trouve dans un milieu où dominent les actions réductrices. En réalisant un milieu réducteur, au moyen d'un réducteur vivant transporté dans un vase à culture (la tyrosinase extraite des Russules), on a obtenu un commencement de culture artificielle du vaccin (exp. de Répin). On voit quels problèmes se posent lorsqu'on cherche à cultiver un microbe au laboratoire.

Alimentation des levures. Les levures sont des êtres si utiles dans l'industrie, qu'on a dû étudier en détail leur alimentation. Elles veulent de l'acide phosphorique et de la potasse; de la magnésie, de la chaux, du soufre; comme aliments azotés, des sels ammoniacaux; elles peuvent utiliser les matières albuminoïdes solubles dans l'eau, dialysables, plus ou moins insolubles dans l'alcool, qui existent dans le sérum; aussi l'urée, l'allantoïne. Comme hydrates de carbone, en première ligne les sucres, puis divers alcools, et des acides et sels organiques. La levure forme avec ses aliments une matière de réserve, le glycogène. La levure opère au moyen de ses diastases sur les aliments qu'on lui sert; elle travaille pour elle-même avant de travailler pour nous, — comme les abeilles.

Alimentation des bactéries. — Leurs aliments minéraux sont assez variés : soufre, phosphore, calcium, magnésium, potassium, sodium; des traces de fer; des traces de chlore. Comme aliments hydrocarbonés, les sucres, la glycérine; comme aliments azotés, les sels ammoniacaux, les peptones; des albuminoïdes naturels, comme le sérum sanguin; l'asparagine. Les aliments sont fournis par des macérations de viande, des *bouillons* peptonés et salés; des humeurs de l'organisme animal : sérum, urine, liquide de l'ascite; du lait; des jus de fruits. Les préférences alimentaires des bactéries sont utilisées pour en faire le diagnostic, car les bactéries se définissent par leur alimentation non moins que par leur forme.

Le soufre est un aliment indispensable pour les bactéries sulfureuses ou sulfobactéries (*Beggiatoa*, *Lamprocystis*, et autres espèces décrites par Winogradsky); elles se passent presque complètement d'aliments organiques et poussent bien dans des eaux qui n'en renferment que 4,8 milligrammes par

litre, mais contiennent 100 milligrammes de H^2S. Elles décomposent l'hydrogène sulfuré et fixent le soufre, qui s'accumule dans la cellule comme le glycogène dans les levures. Il y a des *Beggiatoa* qui contiennent 80-95 p. 100 de leur poids de soufre. Si on les place deux ou trois jours dans une eau de source non sulfureuse, elles oxydent leur soufre et fabriquent des sulfates. Elles meurent quand la disette de soufre se prolonge.

Les ferrobactéries (ex. : *Crenothrix polyspora*, *Cladothrix dichotoma*, *Leptothrix ochracea*) oxydent le carbonate d'oxydule de fer, $FeH_2(CO_3)_2$, et se chargent d'hydrate d'oxyde de fer. Au lieu d'oxyde de fer, on observe dans quelques cas un dépôt d'oxyde de manganèse.

Importance de la constitution chimique de l'aliment. — Pasteur a noté les rapports entre la structure chimique de l'aliment et l'action physiologique du microbe : un *Penicillium* consomme l'acide tartrique droit et laisse intact l'acide tartrique gauche ; et il ne commence à toucher celui-ci qu'après avoir épuisé celui-là. Le *Penicillium glaucum* et certaines levures peuvent dédoubler des sucres inactifs et décomposer le sucre droit en ménageant le sucre gauche.

A la suite de Em. Fischer, on a observé des rapports entre la constitution moléculaire d'un sucre et sa valeur comme aliment ou comme matière fermentescible vis-à-vis d'une levure ou, en général, d'un ferment déterminé. Parmi les nombreux sucres ayant pour formule générale $C^nH^{2n}O^n$ (n étant l'un des nombres entiers 1, 2, 3, 4, etc.), les levures ordinaires ne font fermenter que ceux dans lesquels le nombre des atomes de carbone est 3 ou un multiple de 3. Des sucres qui sont isomères, mais dont la molécule n'a pas la même configuration stéréochimique, ne sont

point égaux vis-à-vis d'une levure donnée. Dans un mélange de glucose et de lévulose, c'est l'un ou l'autre sucre qui est décomposé le premier, selon les levures.

Il est vrai qu'il existe aussi des *fermentations par entraînement*, où une fermentation amorcée avec un certain sucre peut gagner un autre sucre qui d'abord n'était pas fermentescible : le galactose entre en fermentation lorsqu'il est « entraîné » par le glucose. De semblables affinités, modifiables par habitude, sont sans doute en jeu dans la sensibilité et la résistance, naturelles ou acquises, d'un organisme vis-à-vis d'un ferment pathogène. Sous la spécificité biologique, il a une spécificité chimique.

L'un des plus beaux exemples que l'on en puisse citer est celui de la bactérie du sorbose, étudiée par G. Bertrand.

Elle fait un choix parmi les alcools polyatomiques, elle n'attaque dans leur molécule qu'un chaînon CH.OH, le transforme en CO et produit toujours, par suite, un corps cétonique. De plus, il faut, pour que ce chaînon soit attaqué, que son oxhydrile OH ne soit pas à côté de l'atome H du chaînon voisin CH OH. Enfin, le groupement secondaire attaqué est toujours voisin de l'un des groupes primaires CH^2 OH qui terminent la chaîne au moins jusqu'aux termes en C^7. La constitution stéréochimique des sucres joue donc ici un rôle important; c'est d'elle, et d'elle seule, que dépend la possibilité de l'attaque par la bactérie. L'action du microbe est assez étroitement spécifique pour ne transformer que de certains groupements chimiques, sans avoir égard au reste de la molécule, et quelles que soient la masse et la structure de ce reste. Une pareille fermentation a la valeur d'un réactif chimique.

Aliments, milieux de culture, organismes infectés, sont, pour les microbes, *le terrain*. « Si l'on veut bien réfléchir, dit G. Bertrand, d'une part aux diffé-

rences de composition chimique, même qualitatives, qui peuvent exister entre deux espèces très voisines, d'autre part à l'extraordinaire variété de matières albuminoïdes qu'il est aujourd'hui possible de concevoir, il ne paraîtra pas excessif d'assimiler des espèces animales ou des variétés physiologiques d'une même espèce animale à des milieux de culture variés, analogues à ceux qui m'ont servi pour l'étude de la bactérie du sorbose, ni d'expliquer l'immunité des unes et la réceptivité des autres à l'égard d'un microbe déterminé par une différence chimique ou seulement stéréochimique de leurs parties constituantes ». De deux milieux identiques, sauf en ceci que l'un contient de la sorbite tandis que l'autre renferme un autre sucre, la dulcite, le premier est réceptif pour la bactérie du sorbose, tandis que le second lui est réfractaire. Vis-à-vis du bacille tuberculeux, partout répandu, tous les terrains ne sont pas les mêmes : l'étude chimique du terrain doit seconder l'étude du microbe.

Respiration. La vie anaérobie. — L'oxygène est le premier aliment des êtres qui respirent. Lavoisier a établi que l'oxygène est indispensable à la vie.

Pasteur, étudiant la fermentation du lactate de chaux en butyrate, a découvert le vibrion butyrique et fait cette observation capitale, que les vibrions butyriques vivent sans oxygène libre, et même que le contact de l'air les fait périr :

« Que l'on fasse passer dans la liqueur où ils se multiplient un courant d'acide carbonique pur pendant un temps quelconque, leur vie et leur reproduction n'en sont aucunement affectées. Si, au contraire, dans des conditions exactement pareilles, on substitue au courant d'acide carbonique un courant d'air atmosphérique, pendant une ou deux heures seulement, tous périssent, et la fermentation buty-

rique liée à leur existence est aussitôt arrêtée »[1].

Pasteur nomma *anaérobies* les microorganismes pour lesquels l'oxygène *libre* paraît être un poison. Il y a des anaérobies stricts; des aérobies stricts, qui ne peuvent vivre sans oxygène libre; et des microbes « facultatifs », qui peuvent vivre dans l'une et l'autre condition.

Ensemencés dans du bouillon, les aérobies forment à la surface une collerette, un anneau ou un voile; examinés au microscope, dans une goutte de liquide, on les voit se porter à la périphérie, où se maintient le mieux la provision d'oxygène.

Si dans un liquide contenant en suspension des aérobies mobiles on introduit un filament d'algue verte (plante à chlorophylle) sur lequel on fait tomber un tout petit spectre solaire, on voit les bactéries se porter aux points où l'assimilation chlorophyllienne et le dégagement d'oxygène sont le plus intenses, c'est-à-dire dans la région rouge et dans la région violette du spectre, au niveau des raies B et C et de la raie F de Frauenhofer (Exp. d'Engelmann).

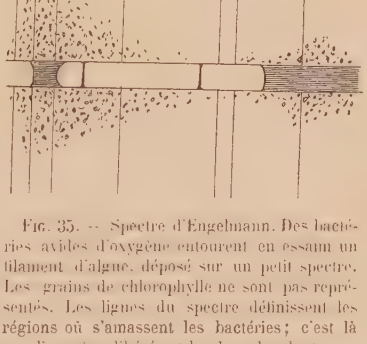

Fig. 35. — Spectre d'Engelmann. Des bactéries avides d'oxygène entourent en essaim un filament d'algue, déposé sur un petit spectre. Les grains de chlorophylle ne sont pas représentés. Les lignes du spectre délimitent les régions où s'amassent les bactéries; c'est là que l'oxygène libéré est le plus abondant.

Au contraire, les anaérobies fuient la surface de la goutte d'eau et le voisinage des bulles d'air. On les

1. Pasteur. Animalcules infusoires vivant sans gaz oxygène libre. *C. R. Acad. des Sciences*, 1861.

cultive bien sous un voile superficiel de microbes aérobies, qui interceptent l'air : c'est le meilleur procédé de culture du bacille tétanique. Pasteur a vu que dans la nature les anaérobies se développent dans l'atmosphère s'ils sont immédiatement entourés d'aérobies qui les protègent, comme le voile protège la culture de bacilles tétaniques. Il n'est pas nécessaire d'admettre, avec Kedrowsky, que les aérobies sécrètent un ferment spécial qui permet la végétation des anaérobies. Il suffit que les anaérobies soient séparés de l'oxygène libre.

Si dans un tube de bouillon ordinaire, aéré, impropre à la culture des anaérobies, on fait tomber un tissu, animal ou végétal, stérile, par exemple un fragment de muscle, ou un morceau de banane, ce tissu agit comme réducteur et les anaérobies peuvent pousser.

Les anaérobies vivent-ils sans oxygène? Nullement. Ils vivent, comme a dit Pasteur, « sans gaz oxygène *libre* ». Ils utilisent de l'oxygène qui existe à l'état de combinaison dans le milieu nutritif; ils disloquent ces aliments pour en prendre l'oxygène[1]. Cette dislocation est en général une décomposition partielle, et pour obtenir la quantité d'oxygène et d'énergie qui leur est nécessaire, les anaérobies doivent attaquer de grandes

1. Pasteur (1861) : « A côté de tous les êtres connus jusqu'à ce jour, et qui sans exception (au moins on le croit) ne peuvent respirer et se nourrir qu'en assimilant du gaz oxygène libre, il y aurait une classe d'êtres dont la respiration serait assez active pour qu'ils puissent vivre hors de l'influence de l'air, en s'emparant de l'oxygène de certaines combinaisons, d'où résulterait pour celles-ci une décomposition lente et progressive. Cette dernière classe d'êtres organisés serait constituée par les ferments, de tout point semblables aux êtres de la première classe, vivant comme eux, assimilant à leur manière le carbone, l'azote et les phosphates, ayant, comme eux, besoin d'oxygène, mais différant d'eux en ce qu'ils pourraient, à défaut de gaz oxygène libre, respirer avec du gaz oxygène emprunté à des combinaisons peu stables. »

quantités de matières alimentaires. C'est là un caractère des actions des ferments et la plupart des anaérobies sont de puissants ferments.

« *La fermentation est la vie sans air* », énonça Pasteur.

C'est surtout l'étude de la fermentation alcoolique qui soutenait cette formule. Lorsque la levure croît dans une masse liquide peu profonde, à surface large, les cellules se multiplient richement, la levure fabrique beaucoup de tissu de levure, et peu ou pas d'alcool. Ensemencée dans la profondeur d'une masse liquide et à l'abri de l'air, elle végète pauvrement, mais fabrique d'autant plus d'alcool que sa vie est plus anaérobie. Nous avons mentionné les changements de forme et de fonction du *mucor* aéré ou immergé. Plusieurs végétaux microscopiques, mucédinées et levures, réalisent une série de transitions entre la vie aérobie et la vie anaérobie. L'anaérobiose apparaît comme un état d'asphyxie auquel le microbe résiste ou s'adapte en changeant son mode de nutrition.

Non seulement les mucédinées et les levures, mais toutes les cellules vivantes, végétales et animales, lorsqu'elles vivent à l'abri de l'air en présence de sucre, agissent comme des ferments et fabriquent de l'alcool. C'est le cas des prunes mises sous cloche, dans l'expérience de Pasteur et J.-B. Dumas : elles épuisent l'air, remplissent la cloche d'acide carbonique, s'appauvrissent en sucre et se chargent d'alcool. C'est le cas des fruits mûrs abandonnés à eux-mêmes dans une atmosphère de volume limité. C'est le cas des pommes et des poires gardées en vase clos, dans l'expérience de Lechartier et Bellamy. C'est le cas des graines que l'on met à germer à l'abri de l'oxygène : elles fabriquent de l'alcool en consommant leurs réserves. (Exp. de Mazé.) Il y a aussi de l'alcool dans les tissus animaux. Rien d'étonnant à ce qu'il y ait

de l'alcool partout dans la nature, dans le sol, les eaux et l'air; et il y en a d'énormes provisions dans la mer, s'il est vrai que la mer en contienne un millionième de son poids (un gramme par mètre cube).

Depuis que H. Buchner a découvert la zymase, — la diastase par laquelle la levure décompose le sucre — nous savons que c'est l'action de la zymase qui définit, plutôt que l'anaérobiose, la fermentation alcoolique. Mais si la zymase n'apparaît que lorsque la levure est privée d'air, elle est fonction d'asphyxie, et l'on est ramené à la formule de Pasteur.

Duclaux a rétabli la continuité entre les deux modes de respiration par l'idée que la zymase fonctionne constamment, dans la vie aérobie aussi bien que dans la vie anaérobie, et que l'alcool est une production non pathologique, mais normale, des tissus vivants. « L'alcool est un produit normal et nécessaire de la digestion des matières hydrocarbonées de la graine. Quand l'oxygène est présent, cet alcool est brûlé et passe inaperçu. Il faut, pour le mettre en évidence, soumettre la plante à une asphyxie qui la laisse vivre, ou plutôt qui laisse fonctionner la zymase qu'elle contient. Ce n'est pas l'état d'asphyxie qui produit l'alcool; c'est l'état d'asphyxie qui le rend visible. »

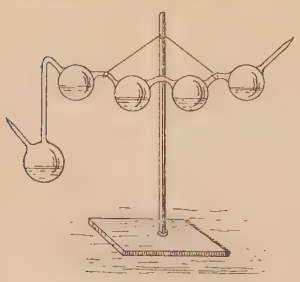

Fig. 36. — Dispositif de l'expérience de Cochin.

Il n'existe d'ailleurs pas d'anaérobiose absolue, ni dans la nature, ni dans nos cultures. La belle expérience de Denys Cochin montre que la levure, même dans des conditions aussi anaérobies que possible, ne peut se passer indéfiniment d'oxygène, — de traces d'oxygène. On fait vivre, toujours à l'abri de l'air, dans une série de ballons communiquants, fermés à

l'air extérieur, des cellules de levure. Les ballons sont ensemencés en série, le deuxième en y faisant passer des levures du premier, et ainsi de suite. Pour isoler la culture d'un ballon de la culture du ballon précédent, on ferme à la lampe le petit tube de communication. On constate que vers la dixième génération la fermentation s'arrête et ne se ranime que si l'on restitue à l'atmosphère confinée un peu d'oxygène.

Pasteur avait déjà remarqué qu'il suffisait d'une bulle d'air grosse comme une tête d'épingle pour réveiller une fermentation languissante.

Tous les microbes ont besoin d'oxygène, mais leurs besoins en oxygène sont très inégaux. Entre les aérobies et les anaérobies dits stricts, existent tous les degrés intermédiaires. Chaque espèce a besoin d'oxygène sous une pression qui lui convient, tout comme les animaux supérieurs, qui sont aérobies.

En raréfiant l'air enfermé sous une cloche, Khoudiakow a observé que le *B. butyricus* peut encore se multiplier à une pression de 5 millimètres; le *Clostridium butyricum*, à 10 millimètres; le vibrion septique et le bacille du tétanos à 20 millimètres; le bacille du charbon symptomatique à 40 millimètres : à cette pression, ce dernier microbe fonctionne comme un aérobie; il utilise l'oxygène et l'emploie à des oxydations. On peut « entraîner » un anaérobie, comme le *B. butyricus*, à vivre sous une pression d'oxygène de plus en plus élevée, jusqu'à 50 millimètres, pression dix fois plus forte que celle qu'il supporte à l'état normal. L'accoutumance des anaérobies au contact de l'air se réalise, dans certaines limites, au laboratoire; si bien que l'on a cru utile de fabriquer le terme barbare d' « aérobisation » des anaérobies.

Khoudiakow a fait l'expérience complémentaire en modifiant la pression sur les aérobies. Le *B. subtilis*, cultivé sur gélatine, vit assez bien sous 3 atmosphères, mais souffre à partir de 4; à l'autre bout de

l'échelle, il pousse encore bien sous 10 millimètres de pression, mais non sous 5 millimètres. L'*Aspergillus niger* a pour minimum et maximum 5 millimètres et 3 atmosphères. Les spores résistent à l'action de l'air plus que les bacilles. La spore du *Bact. butyricum* est à peine atteinte par l'action de l'air pendant 265 jours, alors que la croissance du bacille est empêchée après l'action de l'air pendant 15 heures.

L'oxygène est un aliment que les microbes prennent à des composés qui le livrent plus ou moins facilement; les anaérobies l'empruntent à des composés qui le retiennent, qui résistent à la décomposition. S'il n'est pas absolument vrai que la fermentation soit la vie sans air (il y a des fermentations qui s'accomplissent en présence d'oxygène), il est vrai que l'anaérobiose favorise la plupart des fermentations et qu'elle en est la condition habituelle.

Dans la nature, les anaérobies se trouvent surtout là où l'air pénètre peu, là où il est dilué ou remplacé par d'autres gaz, dans la terre, dans les boues et dans les limons, dans les égouts, dans la vase des mers, dans les fumiers, dans les intestins et les excréments des animaux : et c'est dans ces milieux que s'accomplissent les plus importantes fermentations et putréfactions de la matière organique.

Respiration des bactéries pourprées. — Les bactéries pourprées (un certain nombre sont en même temps des sulfo-bactéries) renferment un pigment, la *bactério-purpurine*, bien distincte du pigment rouge du *B. prodigiosus*. D'après Engelmann, les bactéries pourprées absorbent des rayons infra-rouges du spectre (d'une longueur d'onde de 0,8 à 0,9 μ), et les utilisent, en même temps que les rayons rouges, pour décomposer l'acide carbonique de l'air en dégageant de l'oxygène, comme les plantes à chlorophylle. Ces

bactéries auraient une fonction « chromophyllienne » analogue à la fonction chlorophyllienne.

Cette opinion n'est pas admise par tout le monde : les bactéries pourprées ne sont pas, selon Molisch, capables de décomposer le CO^2 et d'assimiler directement un composé anorganique. Elles diffèrent bien des autres bactéries en ce qu'elles ont la propriété d'utiliser la lumière pour leur nutrition, mais leurs aliments sont encore des aliments organiques tout préparés, elles ne peuvent s'en passer; elles n'accomplissent pas la même fonction de synthèse que les plantes vertes.

Elles sont capables d'assimiler l'aliment organique à l'obscurité, comme les autres bactéries; mais elles ont réalisé un progrès par l'adaptation à la lumière et l'enrichissement de leur fonction de nutrition. Elles en sont restées là. Elles ne se sont pas affranchies du besoin de matière organique déjà formée, c'est-à-dire du parasitisme. Elles ne peuvent décomposer l'acide carbonique de l'air pour fixer le carbone avec dégagement d'oxygène.

Les bactéries pourprées occupent donc un échelon intermédiaire entre l'existence saprophytique ou parasite des bactéries, et l'assimilation chlorophyllienne des plantes supérieures. Elles accomplissent, comme les plantes à chlorophylle, une sorte de « photosynthèse » ; mais ce qu'elles assimilent avec le concours de la lumière, c'est encore un aliment organique, comme les bactéries ordinaires.

Sécrétion des diastases ou enzymes. — Les microbes agissent par leurs diastases : les fermentations sont des réactions diastasiques. Ce sont les diastases qui transforment la matière par voie d'analyse et de synthèse. C'est par leurs diastases que les microbes sont des transformateurs d'énergie.

La découverte des diastases, la possibilité de les

extraire, de les isoler (grossièrement) et de les faire agir sans la présence de cellules vivantes, ont marqué une puissante emprise de la chimie sur l'étude des fermentations et de la vie.

Un pas de plus a été fait lorsque G. Bertrand a montré le rôle éminent des éléments minéraux associés aux enzymes : l'activité de la laccase dépend de la proportion de manganèse présent et tout se passe comme si la laccase était un sel manganeux à acide faible. D'ailleurs, toutes les actions diastasiques peuvent être accomplies par des agents chimiques, et le rôle des diastases paraît être d'amplifier et d'arrêter l'action des agents chimiques.

La nature des diastases est encore inconnue. Nous ne nous étendrons pas ici sur la manière de les préparer, sur les causes d'erreur qui peuvent s'introduire dans cette technique, sur la théorie des actions diastasiques.

Un même microbe est capable de sécréter avec plusieurs diastases.

On a rapproché des enzymes protéolytiques les *lysines*, entre autres les hémolysines des bactéries. La dissolution de la cellule attaquée peut n'être que la conséquence d'une action, par elle-même nocive mais non dissolvante, sur la membrane ou sur le protoplasma. Les hémolysines les plus connues sont celles du bacille du tétanos (tétanolysine); des staphylocoques (staphylolysine); des vibrions cholériques et pseudo-cholériques (vibriolysine); des streptocoques (streptocolysine); du bacille pyocyanique (pyocyanolysine); il y a des lysines dans les cultures du bacille typhique, du bacille du choléra des poules, du bacille charbonneux, et (dans le corps du microbe, sans doute non excrétées) dans le bacille de la diphtérie.

La plupart des hémolysines bactériennes sont détruites par le chauffage à 56°. Celle de la bactérie du choléra

des poules n'est détruite qu'à 70°. La pyocyanolysine supporte l'ébullition pendant assez longtemps et n'est détruite en une demi-heure que par la température de 120°.

A ces enzymes doivent être rattachées les lysines qui agissent sur les globules blancs (leucocidine de Vandevelde) et les corps bactériens (pyocyanase d'Emmerich).

Produits des cultures. Excrétions des microbes. — Un milieu où s'est développée une culture de microbes renferme des substances qui n'y étaient pas avant l'ensemencement. Ce sont les produits des actions exercées par le microbe sur ses aliments; ils ne proviennent pas exclusivement du microbe, bien qu'ils soient son ouvrage et portent sa marque. Le départ est souvent difficile à faire entre les secreta, diastases et toxines, — les résidus des actions zymotiques, dont l'étude doit être faite avec celle des fermentations et des putréfactions, — et les excreta, produits de désassimilation proprement dits.

Les distinctions que nous établissons entre ces produits sont souvent relatives à nos besoins. Nous arrêtons une fermentation lorsqu'elle a abouti à des substances qui conviennent à notre usage, par exemple lorsque nous fabriquons de la bière, du vin, du fromage; lorsque nous la laissons évoluer, la matière organique se désagrège jusqu'aux termes les plus simples : eau, acide carbonique et ammoniaque. Dans la nature, une fermentation ne s'arrête que pour livrer ses matériaux à une fermentation nouvelle.

« Un produit microbien est une substance inattaquable dans les conditions de l'expérience par le microbe qui l'a formée, mais qui pourra redevenir alimentaire à son tour si les conditions changent ou si le microbe revêt de nouvelles propriétés, ou si d'autres

microbes interviennent. » (Duclaux.) — Tout être vivant se nourrit des restes d'un autre.

A mesure qu'une culture progresse, elle se ralentit; le milieu devient de moins en moins favorable, l'aliment s'épuise, et le microbe, qui ne se nourrit pas toujours de ses propres restes, finit par être gêné par ses produits. Une bactérie productrice d'acide cesse de se développer quand l'acidité du milieu atteint un degré où la végétation ne se fait plus. L'alcool agit comme un antiseptique vis-à-vis de la levure, et l'acide acétique vis-à-vis du ferment acétique. Cependant le microbe peut se rabattre de l'aliment de choix sur l'aliment de disette : lorsque le ferment acétique a consommé l'alcool, il consomme de l'acide acétique. Quand la levure manque de sucre, elle consomme de la glycérine qu'elle a fabriquée aux dépens du sucre.

Il existe des produits d'excrétion qui arrêtent les cultures par une sorte d'*auto-intoxication*. Les eaux les plus impures sont celles qui s'infectent le plus difficilement parce qu'elles contiennent, selon Miquel, des substances, d'origine microbienne, qui sont nuisibles aux cultures microbiennes. Si l'on concentre à basse température ces eaux très souillées et si l'on ajoute à des eaux pures le liquide concentré et filtré, les eaux pures sont infertilisées. L'ébullition détruit ces substances empêchantes, ce qui a fait penser qu'elles sont de nature diastasique. Il y aurait dans les matières fécales une substance empêchante qui limiterait la pullulation fantastique des bactéries dans l'intestin, et ce serait aussi une diastase, dont Conradi et Kurpjuweit comparent l'énergie à celle de l'acide phénique : ils n'ont pu l'isoler, mais par dialyse ils ont pu la faire agir séparée des microbes. C'est une « autotoxine ». D'autres en doutent, n'ayant pu la retrouver ni dans des cultures en tubes ni dans l'intestin de l'homme, et explique l'arrêt par l'épuise-

ment du milieu, comme Pasteur expliquait l'immunité de l'organisme par l'épuisement des aliments que l'organisme fournit au microbe.

Il peut y avoir en même temps épuisement des aliments et action des excreta. Ainsi, quand on ensemence de la gélatine à raison de 6 millions de colibacilles vivants par milligramme de milieu, la croissance ne se fait pas, les bactéries meurent et se désintègrent, et cependant le milieu n'est pas épuisé. On peut régénérer un milieu « épuisé » en le filtrant sur porcelaine et en le chauffant, sans y ajouter d'aliment nouveau (Eijkman). Dans des cultures de colibacille de cinq jours (à 37°), sur le nombre de bactéries que l'on peut, au microscope, voir et compter, il n'y en a que 1/15 de vivantes, et 1/40 au bout de huit jours (Hehewerth). L'autotoxine d'une espèce microbienne peut agir sur d'autres espèces.

Production de chaleur. — La combustion de l'aliment libère une somme d'énergie qui n'est pas utilisée tout entière pour la construction et l'entretien des cellules bactériennes; il reste un excès de chaleur qui élève la température du milieu.

La levure de bière échauffe la masse en fermentation anaérobie de 3°,9 (Eriksson). Dans les masses de fumier et de foin, la température peut monter jusqu'à 60-70° centigrades; et même, dans des tas de foin, jusqu'à 96°. Cohn a trouvé dans des masses de coton humide un micrococcus qui dégageait de l'acide carbonique et portait la température à 67° quand on prenait soin d'empêcher la déperdition par rayonnement.

Mais il n'est pas très sûr que l'échauffement des tas *de foin* soit dû à des microbes. Il n'y a que des spores qui résistent à une température voisine de 100°, et les spores n'exercent pas d'action. On ne trouve pas de microbes sur les points où l'échauffe-

ment commence; enfin, du foin stérilisé à 120° peut s'échauffer comme du foin normal. L'échauffement spontané du foin serait un phénomène chimique dont la cause est encore inconnue (Bœkhout et Ott de Vries).

Production de lumière. — Le bois en putréfaction, les cadavres d'animaux marins émettent souvent de la lumière. De la viande de boucherie, abandonnée à elle-même dans un endroit frais pendant deux ou trois jours, et à demi trempée dans de l'eau salée à 3 p. 100, devient très souvent lumineuse. Les feuilles tombées et mortes, dans les forêts, émettent parfois une clarté mate et tranquille. Or ce n'est pas le tissu animal ou végétal qui brille, ce sont des microbes, champignons ou bactéries.

On a trouvé des microbes lumineux dans la Baltique, la mer du Nord, l'océan Indien, et des vibrions phosphorescents dans l'Elbe. On connaît aujourd'hui une quinzaine de champignons et une trentaine de bactéries « photogènes » ou « luminescents ».

La recette est simple : prendre un hareng frais, l'arroser d'eau salée à 3 p. 100, l'abandonner à une température d'environ 10°, ajouter un peu de sucre, de glycérine et de peptone : en deux jours la chair et le jus sont lumineux.

Cette production de lumière dépend de la température et de l'alimentation. Tantôt c'est une température de 20 à 30° qui convient le mieux; le plus souvent, les températures plus basses sont plus favorables. On a vu le phénomène se produire à + 45° et à — 20° centigrades. Comme aliments, les bactéries lumineuses aiment le sel; les unes n'ont besoin que d'un terrain azoté; les autres demandent à la fois de l'azote et du carbone. Mais l'aliment indispensable est l'oxygène. Quand l'oxygène est consommé, la lumière s'éteint.

Si dans un long tube rempli par une culture d'un microbe lumineux qui vient de s'éteindre par épuisement d'oxygène, on fait passer (en retournant le tube) une bulle d'air, le tube est parcouru par une onde lumineuse. Il n'y a pas de luminescence dans le vide.

La sélection a produit des races assez lumineuses pour que leur lumière soit perceptible en plein jour. Si l'on ensemence avec le *Bacterium phosphoreum* ou la *Pseudomonas lucifera* un ballon revêtu d'une couche de gélatine à l'intérieur, on a une lampe à microbes, qui permet à un œil un peu habitué à l'obscurité de voir l'heure à une montre ou de lire des caractères assez gros. Il serait possible, paraît-il, de tirer parti de ces lampes, qui n'émettent pas de chaleur, pour le travail dans les poudrières et dans les galeries de mines. Il y a des pêcheurs qui emploient comme appât des fragments lumineux d'animal marin; les bactéries leur fournissent une lampe-amorce.

A l'aide du spectroscope, Molisch a distingué dans la lumière du *Pseudomonas lucifera* les couleurs verte, bleue et violette. R. Dubois a photographié à leur propre lumière des colonies de ces bactéries. Bien que faible, cette lumière végétale exerce, comme la lumière du soleil, une action tropique et attire les tiges de jeunes plantes (vesce, pois, lentilles) en germination; mais elle est incapable de déterminer la fonction chlorophyllienne.

Ce qui tue le microbe supprime la luminescence. Dubois dit avoir isolé une substance qui brille au contact de l'oxygène de l'air, la *luciférine*. D'autres n'ont pu réussir cette expérience. Il est possible que le microbe sécrète une substance lumineuse qui, aussitôt que produite, est détruite par oxydation, avec émission de lumière.

Plusieurs corps organiques, aldéhydes, huiles éthérées, carbures d'hydrogène, huiles grasses, alcools, lorsqu'ils se combinent en milieu alcalin avec de

l'oxygène libre, peuvent émettre de la lumière qui ressemble beaucoup à celle de nos bactéries; peut-être les bactéries brillent-elles grâce à l'oxydation de substances présentes dans la cellule, comme la lécithine, la cholestérine, les graisses éthérées. — Mais il y a une difficulté : la cellule vivante ne renferme pas d'oxygène libre.

Pour prouver que la luminescence des bactéries est un phénomène chimique, indépendant de la vie de la cellule qui en est le support, il faudrait répéter avec ces bactéries les expériences que l'on a faites avec certaines sécrétions cellulaires d'animaux. On peut écrire avec la substance photogène de *Luciola italica :* les caractères deviennent brillants lorsqu'on les humecte. Si l'on humecte d'une goutte d'eau distillée des organes lumineux de *Lampyris noctiluca* qui ont été desséchés et conservés dans le vide, la luminescence reparaît. Du papier imprégné de la sécrétion de certains Myriapodes peut, humecté, briller encore après deux mois. Dans ces cas, la luminescence ne peut être attribuée à une cellule en vie.

Des bactéries qui n'ont jamais vécu que dans l'obscurité brillent aussi bien que des bactéries élevées à la lumière du jour : leur luminescence n'est donc pas, au même titre que celle des sels de strontium et de baryum, la restitution d'une lumière antérieurement reçue. C'est la restitution sous forme de lumière d'une énergie reçue sous une autre forme.

Production de matières colorantes. — Il existe de nombreuses bactéries qui donnent des cultures colorées, vertes, violettes, rouges, bleues, noires, fluorescentes : ces couleurs n'ont rien de commun avec la couleur verte des plantes à chrorophylle; elles sont diffuses dans la cellule, tandis que la chlorophylle est concrétée en masses distinctes. Plus nombreuses sont les bactéries qui donnent des cultures colorées sans

que la cellule même renferme la matière colorante : la couleur est alors un produit excrété qui se diffuse dans le milieu, ou s'y concrète en petites masses que l'on voit au microscope à côté des microbes. Ce cas serait celui de toutes les bactéries à couleur, sans exception, si l'on admet que les bactéries qui renferment une couleur diffuse doivent être classées avec les algues.

Le staphylocoque doré, diverses sarcines, donnent des colonies d'un jaune doré : la matière colorante est une substance grasse (*lipochrome*) insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, la benzine, le chloroforme, l'éther et le sulfure de carbone, saponifiable ; passant au bleu ou au bleu-vert sous l'action de l'acide sulfurique, à l'orange ou au rouge sous l'action des alcalis.

Tout le monde a entendu parler du miracle des *hosties sanglantes :* les hosties qui se couvraient, par accident plutôt que par prodige, de macules rouges à reflet mordoré et un peu métallique, n'étaient envahies que par une bactérie des plus banales répandue dans l'air, le lait et la poussière, surtout à la fin de l'été et en automne : le *B. prodigiosus*. La matière colorante est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. L'acide sulfurique la fait passer au rouge-brun ; les alcalis, au jaune. Les réducteurs et, à la longue, la lumière, la décolorent.

Parfois, à la surface du lait, apparaît une teinte bleue, soit en nappe, soit en anneaux ou en marbrures : elle est due au *bacille cyanogène*. La couleur est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Lorsqu'on ensemence purement, dans du lait stérile, on n'obtient qu'une teinte grise ; il faut, pour donner la couleur bleue typique, la collaboration d'un microbe fabricateur d'acide : ce rôle est rempli dans la nature par les ferments lactiques. Le bacille cyanogène donne, en même temps que le pigment bleu, un pigment vert fluorescent.

La plus étudiée des bactéries productrices de cou-

leur est le bacille pyocyanique (Gessard). On croyait jadis qu'il était la cause du pus bleu; il se bornait — aux temps préaseptiques — à répandre sa couleur bleue sur les linges des pansements. Cette couleur bleue, la « pyocyanine », est soluble dans l'eau et le chloroforme, insoluble dans l'alcool. Elle devient rose en solution acide, jaunit en solution alcaline. C'est une base voisine des ptomaïnes.

Le bacille pyocyanique produit en outre un pigment fluorescent, et un pigment vert non fluorescent; enfin les vieilles cultures prennent un ton brun fumeux. Par des chauffages, des ensemencements sur milieux spéciaux, des passages par les animaux, on peut dissocier ou associer ces diverses couleurs d'un même microbe et créer des races diverses, voire même une race incolore; la couleur verte fluorescente va par excellence avec l'alimentation phosphatée. Mais les races ainsi obtenues sont relatives au milieu et à la technique employés, elles ne sont pas fixes; ce sont, plutôt que des races, des variétés transitoires. Si la fonction chromogène se prête aussi facilement aux modifications, c'est sans doute qu'elle n'est pas une propriété essentielle du microbe.

Il en est du microbe comme des êtres plus élevés : il change plutôt ses habitudes que sa nature.

La plupart des bactéries chromogènes donnent leur pigment à une température moyenne, 20 à 25° : à 37°, le *B. prodigiosus*, la sarcine, poussent très bien, mais ne donnent pas leur pigment. Elles aiment un milieu légèrement acide; la fluorescence demande un milieu alcalin. Les matières amylacées sont un très bon aliment; c'est pourquoi le *B. prodigiosus* poussait si bien sur les hosties. L'aliment principal est l'oxygène. Sauf quelques exceptions, point de couleur à l'abri de l'air.

Action de la chaleur sur les microbes. — De

même que sur les thermomètres usuels on marque les températures où il sied de prendre un bain ou d'installer les vers à soie, on pourrait marquer le degré où se développent au mieux les microbes. Chaque espèce a sa température optima ; au-dessous, elle végète pauvrement ; au-dessus, elle souffre et meurt : la chaleur est le souverain moyen de désinfection. Adaptées au milieu qui les abrite et les nourrit, les bactéries sont parasites, non seulement par leur nutrition, mais par leurs habitudes thermiques.

Bien qu'on puisse écrire le nom d'une espèce sur presque tous les degrés du thermomètre, on peut distinguer trois types, entre lesquels existent des intermédiaires.

La plupart des bactéries de l'eau et de la terre et les bactéries phosphorescentes des poissons se développent bien à 15-20°.

La plupart des microbes pathogènes ont besoin de retrouver dans les cultures la température de l'organisme sur lequel ils vivent en parasites. Le bacille tuberculeux des mammifères se développe au mieux à 38° ; celui des oiseaux, à 41-42° et celui des poissons, à 15-20°, à peu près comme une bactérie de l'eau.

Le troisième groupe est celui des bactéries *thermophiles*. Elles demandent ou supportent des températures élevées qui tueraient en peu de temps les autres bactéries. On en a trouvé dans les rivières, les eaux d'égouts, le fromage, l'intestin de l'homme. La plupart sont mobiles et donnent des spores. Dans les sources chaudes d'Ischia, sur les fumerolles de Naples, il y a des bactéries qui vivent à 60°. Miquel a trouvé dans la Seine une espèce qui vit au mieux à 67-70°. Dans une eau de Luchon, Certes et Garrigou ont trouvé une bactérie qui se développe à 64°, température de cette eau. Dans les couches superficielles du sol, Globig a découvert des espèces qui poussent

bien à 65-70°. M^lle^ Tsiklinsky a étudié les termophiles de l'intestin humain : ce sont tous des aérobies.

Il est curieux que les espèces thermophiles de la surface du sol aient été trouvées sous les latitudes les plus variées, depuis les tropiques jusqu'aux Hébrides et à la Norvège. Peut-être celles des pays froids (elles sont rares) peuvent-elles vivre, à l'abri de l'air, vers 35-40° et se conserver ainsi dans l'intestin des animaux.

La plupart des bactéries non sporulées sont tuées en quelques minutes à une température voisine de 60°. Encore faut-il tenir compte du milieu chauffé : elles périssent plus vite en milieu acide qu'en milieu alcalin et le chauffage à sec tue beaucoup moins vite que le chauffage en atmosphère humide. Les spores, formes de résistance, ne sont tuées qu'à température beaucoup plus haute : 100° pendant 2-4 minutes, pour la spore charbonneuse. Dans une même espèce, il y a des spores qui résistent à la même température un temps deux fois plus long que leurs congénères. La résistance est plus brève quand la température est plus haute : par exemple, pour certains bacilles sporulés du sol et du foin (dans un courant de vapeur) :

100°	résistance	16 heures.
115°	—	1/2 heure.
130°	—	5 minutes.
140°	—	1 minute à peine.

Les spores des mucédinées, étudiées pour la première fois par Spallanzani, résistent 30 minutes à 127-132° (chauffage à sec); mais en milieu humide elles périssent au-dessous de 100°. Les spores d'*Ustilago carbo* dans un espace saturé de vapeur d'eau, périssent à 60° environ; à sec, elles supportent 120°. Les spores sont plus résistantes que le bacille, parce qu'elles contiennent moins d'eau : par exemple, 38 p. 100 au lieu de 62 p. 100. La méthode de Tyn

dal — chauffage discontinu, à intervalles, une heure environ par jour, trois jours de suite — réussit, à une température relativement basse, parce que le protoplasma en s'hydratant devient plus vulnérable.

Le chauffage altère le protoplasma en le coagulant, et la coagulation est d'autant plus rapide et plus facile que le protoplasma contient plus d'eau. De l'albumine, desséchée dans le vide au-dessus d'acide sulfurique, peut être chauffée au delà de 100° sans cesser d'être soluble dans l'eau quand on la reporte dans l'eau (Chevreul). Et comme la coagulation n'est pas un phénomène instantané, mais progressif, au lieu de parler de température de coagulation ou de température mortelle, il vaudrait mieux parler de la zone mortelle et de la zone de coagulation.

C'est en laissant agir la chaleur sur les bacilles que Pasteur a créé les vaccins charbonneux.

Les microbes résistent très bien aux basses températures. Jadis, Cagniard de la Tour a observé que la levure, maintenue à — 90° dans un mélange d'acide carbonique et d'éther, ne perd pas son pouvoir de ferment. Après 20 heures à — 130°, 108 heures à — 70°, des spores de *B. subtilis* germent encore et des spores charbonneuses sont restées virulentes. D'après les expériences de Mac Fadyen, les bactéries exposées six mois à la température de l'air liquide (— 190° environ) ou dix heures à la température de l'hydrogène liquide (— 252°) restent vivantes et virulentes.

Action de la lumière. — La lumière nuit aux microbes, elle est un désinfectant.

Les radiations actives sont les radiations chimiques du spectre, qui agissent en oxydant le protoplasma : les germes ne meurent pas quand la lumière solaire les atteint dans le vide.

Les spores charbonneuses résistent trente heures environ à la lumière solaire lorsqu'elles baignent dans

l'air, et quatre-vingts heures lorsqu'elles sont à l'abri de l'air (Roux). Même dans le vide, dans l'hydrogène pur, les bactéries ne résistent pas indéfiniment. Il se passe donc autre chose que la simple oxydation. L'action de l'air s'ajoute à une action qui appartient en propre à la lumière, et l'oxydation touche non seulement le microbe, mais le milieu où il est contenu.

Les rayons bactéricides sont par excellence les rayons ultra-violets.

On le prouve en interceptant certaines parties du spectre par des corps qui font office d'écran. Le verre, sous une épaisseur de 1,35 millimètre, supprime toute action. Une solution d'acide oxalique à 10 p. 100, qui limite le spectre vers 300 μμ, agit de même, tandis que les bactéries sont détruites derrière un écran de sulfocyanure de potassium à 10 p. 100, qui limite le spectre à 265 μμ (expériences avec un arc électrique) : la partie active du rayonnement de l'arc doit être comprise entre ces limites. Un échantillon bleu de sel gemme supprime toute lumière visible sans supprimer l'ultra-violet actif : les rayons qui le traversent détruisent les bactéries.

L'action des rayons ultra-violets est à peu près également rapide dans l'air et en l'absence d'oxygène. Ils produisent un peu d'eau oxygénée dans le liquide de suspension, mais à une dose 400 fois plus faible que la dose active : leur action n'est donc pas due à l'eau oxygénée.

En interposant sur le trajet des rayons ultra-violets d'une lampe à mercure une plaque de verre blanc de 1 millimètre, on arrête tout le spectre ultra-violet après les raies 3027-3022 ; les dernières ne traversent le verre que très affaiblies ; dans ce cas, l'action bactéricide est très ralentie. Les rayons les plus bactéricides, et de beaucoup, sont ceux qui ont une longueur d'onde au-dessous de 2.800 unités. « Le protoplasme (albumine, gélatine, sérum) absorbe les rayons

ultra-violets au-dessous de 2.900 unités : ce sont donc les rayons absorbés par les cellules qui exercent une action abiotique ».

Les rayons ultra-violets ont été étudiés en vue de la destruction des cellules cancéreuses.

Exposés aux rayons ultra-violets, les bacilles tuberculeux perdent leur propriété de garder une coloration qui résiste à l'action décolorante des acides. Une exposition de dix minutes les tue. Une exposition d'une minute les atténue : inoculés alors aux cobayes, ils donnent une maladie tardive et lente et l'animal vit encore après des mois, alors que tous les témoins sont morts après quarante jours au plus. Les bacilles exposés trois minutes aux rayons ultra-violets ne poussent plus sur la pomme de terre. Le poison tuberculeux, la tuberculine, qui résiste pendant une demi-heure à un chauffage à 134°, est détruite en cinq heures lorsqu'elle est exposée aux rayons ultra-violets : la solution doit être présentée sous une épaisseur de 2 à 3 millimètres et doit être agitée. La tuberculine exposée aux rayons dans le vide est détruite beaucoup plus lentement que la tuberculine exposée dans l'air. (M. et Mme Henri et V. Baroni.)

Certaines substances colorées et fluorescentes, comme l'éosine, l'érythrosine, le rose bengale, sont nuisibles pour les bactéries et encore plus pour les infusoires en présence de la lumière, et ne le sont pas ou presque pas à l'obscurité. Ces substances ont été appelées *substances photodynamiques*. Plusieurs sont employées en photographie pour sensibiliser les plaques à des rayons qui, par eux-mêmes, sont chimiquement inactifs. Elles exercent la même action vis-à-vis des ferments, et des toxines et antitoxines du tétanos et de la diphtérie.

Cette action ne s'accomplit que par le moyen d'oxydations, grâce à l'oxygène dissous dans les liquides en expérience. Ainsi, dans une solution d'iodure de

potassium, éosinée et exposée à la lumière, de l'iode est mis en liberté, ce qui n'arrive pas si la solution est purgée d'oxygène.

On a pensé que cette action oxydante est due, non à de l'oxygène (0^2) mais à de l'ozone (0^3).

Physiologie des Protozoaires. — Il ne faut pas croire que tous les Protozoaires, parce qu'ils sont unicellulaires, soient des êtres primitifs, ancêtres rudimentaires des animaux supérieurs ; leur cellule, adaptée à toutes les exigences de la vie, possède au moins à quelque degré toutes les propriétés des animaux supérieurs ; elle peut être plus indépendante et plus riche que telle ou telle cellule d'un vertébré. Par leur structure et par leurs fonctions, les Protozoaires sont des êtres complexes et très différenciés.

C'est ce que croyait, mais d'une façon naïve et inexacte, un ancien savant qui les a d'ailleurs très bien étudiés, Ehrenberg. Les Protozoaires lui parurent des animalcules possédant en raccourci les organes des animaux supérieurs ; il voyait chez eux un tube digestif, un cerveau, des yeux, des reins, un cœur, un ovaire, des vaisseaux. Rien de tout cela n'existe ; les Protozoaires n'ont que des noyaux, des vacuoles qui digèrent la nourriture et des vésicules qui expulsent les déchets, un protoplasma animé de mouvements et de courants variés. Mais s'ils ne possèdent pas les organes en miniature qui faisaient l'émerveillement d'Ehrenberg, ils n'en sont pas moins capables de saisir leur nourriture, de la digérer, d'expulser les résidus, de se mouvoir et de se reproduire. Ils possèdent toutes les fonctions de la vie animale, mais plus simples et plus pures que chez les animaux supérieurs ; ce qu'on pourrait appeler le plan chimique et physique de la vie est chez eux plus visible, plus à nu. C'est pourquoi l'étude en est si attachante et si féconde ; elle nous a donné nos

meilleures connaissances et nos meilleures idées sur la vie en général, de sorte qu'il ne faut pas s'étonner, comme les gens qui n'ont lu que le Buffon des familles, que les savants étudient avec passion les infusoires et les amibes, plutôt que les requins et les éléphants.

La vie, c'est toujours du protoplasma en combustion — selon la formule de Lavoisier — qui répare ses pertes en assimilant de la nourriture. Nous connaissons trois modes d'alimentation : les plantes à chlorophylle, avec le secours de la lumière solaire, décomposent l'acide carbonique de l'air, fabriquent des hydrates de carbone, puis transforment l'amidon en substances plus complexes qui font partie intégrante du protoplasma; la plante verte fabrique de toutes pièces sa nourriture à partir d'éléments non organisés; — les animaux se nourrissent des plantes, ou d'autres animaux qui ont consommé des plantes; — les êtres parasites absorbent les aliments tout faits qu'ont fabriqué leurs hôtes. Ces trois modes d'alimentation existent dans le monde des Protozoaires.

Il y en a qui possèdent de la chlorophylle et fabriquent leur nourriture à la façon des plantes vertes : ce sont des animaux-plantes, ils occupent les confins des deux règnes. Ils font la synthèse d'un amidon ou d'un para-amidon (Bütschli); ils peuvent se contenter pour vivre d'une eau contenant des sels minéraux, à condition qu'ils reçoivent la lumière du soleil. Certaines espèces perdent leurs chromatophores quand on leur donne une nourriture toute prête qui les dispense de faire la « protosynthèse ». Certains Flagellés vivent en symbiose avec des algues vertes qui leur fournissent l'amidon : dans ce cas on peut dire que le Protozoaire est atteint d'une infection utile, qui d'ailleurs est inoculable d'un individu à l'autre.

Les autres Protozoaires saisissent leur proie, sou-

vent une proie vivante. Qu'ils aient une bouche ou qu'ils n'en aient pas, que la nourriture pénètre en eux grâce à un courant déterminé dans l'eau par des flagelles ou des cils, ou que ce soit le protoplasma du Protozoaire qui sorte de son enveloppe pour s'insinuer dans la proie et la manger, pour ainsi dire, par le dedans, en renversant les rôles : dans tous les cas, l'acte important de la nutrition est la *digestion intracellulaire :* la proie est enfermée dans une petite sphère incluse dans le protoplasma, et elle est peu à peu dissoute par l'action de sucs digestifs. Un leucocyte qui happe et digère une bactérie, chez un animal supérieur, n'agit pas autrement. L'amibe fournit le prototype de la digestion phagocytaire, qui tient tant de place dans l'immunité naturelle et dans l'immunité acquise.

Fig. 37. — *Gromia oviformis*, en train de capter dans ses pseudopodes une diatomée. Trop grosse pour être ingérée, la diatomée sera digérée en dehors du corps même du Rhizopode. (D'après Max Schultze.)

Qu'est, au point de vue chimique, cette digestion? La réaction est acide dans les vacuoles digestives ; et l'on a isolé de certains myxomycètes (*Fuligo varians*) et de certains rhizopodes (*Pelomyxa palustris*) un

ferment analogue à la pepsine, laquelle agit en milieu acide. D'autre part, Mouton et Mesnil ont extrait, chez des amibes et des paramécies, un ferment qui digère la gélatine et la fibrine en milieu alcalin, comme la trypsine.

Selon d'autres chercheurs, le milieu digestif est

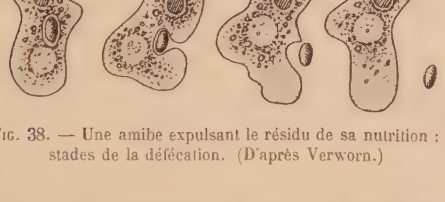

Fig. 38. — Une amibe expulsant le résidu de sa nutrition : stades de la défécation. (D'après Verworn.)

d'abord acide, puis alcalin, comme dans l'estomac et l'intestin grêle d'un mammifère, toutes différences gardées.

Les résidus solides de la digestion sont évacués par un anus, et les résidus liquides remplissent, dans le protoplasma, une petite poche sphérique, laquelle de temps en temps expulse son contenu au dehors : c'est la vésicule contractile, qu'Ehrenberg prenait pour un cœur à pulsations.

L'oxygène est un aliment de première nécessité pour les Protozoaires comme pour les Bactéries ; les vacuoles digestives contiennent de l'oxygène et les vésicules contractiles expulsent de l'acide carbonique : respiration aérobie. Les Protozoaires qui vivent dans des milieux privés d'oxygène libre ont certainement un mode de respiration analogue à celui des bactéries anaérobies : ils prennent l'oxygène à des composés qu'ils ont en eux comme matières de réserve, par exemple le glycogène. On croit, sans en être encore absolument sûr, que certains infusoires peuvent, comme les ascaris (vers intestinaux), décom-

poser le glycogène, avec production d'acide valérianique et d'acide carbonique.

Parmi les produits excrétés, on a trouvé l'acide urique et le phosphate de chaux (Schewiakoff). L'excrétion est assez active, puisque la vacuole se contracte souvent (toutes les 4 à 18 secondes, selon la température ambiante, chez *Stylonychia pustulata*). D'après Maupas, les infusoires expulsent en un temps qui varie de 2 à 46 minutes un volume de liquide équivalent au volume entier de l'animal.

Une excitation venue du dehors détermine chez les Protozoaires une décharge d'énergie : ils sont doués d'irritabilité. L'excitant peut être un contact, un rayon de lumière, la chaleur, l'électricité, une substance chimique... et le Protozoaire, dans ses réponses au stimulus, contracte des habitudes, de sorte que sa physiologie pose autant de problèmes que la physiologie des animaux supérieurs, sans excepter les problèmes psychologiques. Bien qu'il n'ait pas de système nerveux ni d'organes des sens analogues même à ceux d'une étoile de mer, le protozoaire est capable de choix ou de détermination, ces phénomènes restant, cela va sans dire, très proches des déterminations mécaniques. La sommation et la propagation des impressions existent chez les Protozoaires, et l'on a pu soutenir, après de longues et minutieuses observations, qu'il n'y a aucune différence essentielle entre les Protozoaires et les plus compliqués des Métazoaires : l'activité des uns n'est ni plus ou moins mécanique, au fond, que celle des autres.

La grande affaire des êtres vivants est la reproduction. Il en existe chez les Protozoaires divers modes principaux, et sur chaque mode de nombreuses variations. Ils se divisent par mitose. Ils se reproduisent par bourgeonnement, et rien n'est plus divers que le nombre, la taille et l'arrangement des bourgeons. Ils sporulent, c'est-à-dire que leur proto-

plasma se fragmente et que chaque fragment, constitué de protoplasma et de matière nucléaire, peut reproduire un être pareil à celui qui a sporulé. Lorsque les conditions de vie sont difficiles, certains Protozoaires s'enkystent, c'est-à-dire qu'ils se contractent à l'intérieur d'une enveloppe résistante ; divers modes de reproduction peuvent s'accomplir sous l'abri de l'enveloppe kystique. Entre la reproduction par division et la reproduction par sporulation, il existe des modes intermédiaires (espèces *Tillina* et *Colpidium*), et l'esprit peut toujours retrouver la continuité dans la nature.

Les protozoaires parasites, qui, pour subsister dans la nature, doivent émigrer d'un hôte à un autre, se reproduisent le plus souvent par sporulation. La reproduction est d'autant plus luxuriante que la propagation de l'espèce rencontre plus d'obstacles.

Le parasitisme modifie les êtres en les dégradant. Les pertes peuvent être compensées par des acquisitions. Les organes de mouvement, les enveloppes protectrices, les appareils qui saisissent et digèrent la nourriture, se simplifient ou disparaissent. Mais les parasites sont, en général, plus prolifiques; et ils acquièrent des organes, crochets ou suçoirs, pour mieux se cramponner à leur hôte. Comme leurs conditions de vie ou leurs habitudes deviennent plus étroites, ils offrent ces phénomènes d'adaptation stricte qui équivalent — entre le terrain ou l'hôte, et le parasite — à des spécificités : ils ne s'arrangent plus que du même habitat, de la même nourriture, du même hôte.

Ainsi, *Costia necatrix*, qui vit attachée à la surface du corps des poissons, ne peut vivre quand elle se détache et flotte dans l'eau où le poisson la faisait vivre. Les infusoires de la panse des ruminants et du cæcum du cheval ne vivent pas en dehors du corps de ces animaux s'ils ne se trouvent pas à la même

température (37°) : ce ne sont encore là que des cas de semi-parasitisme. Les parasites du sang des mammifères sont accoutumés ou plutôt astreints à des

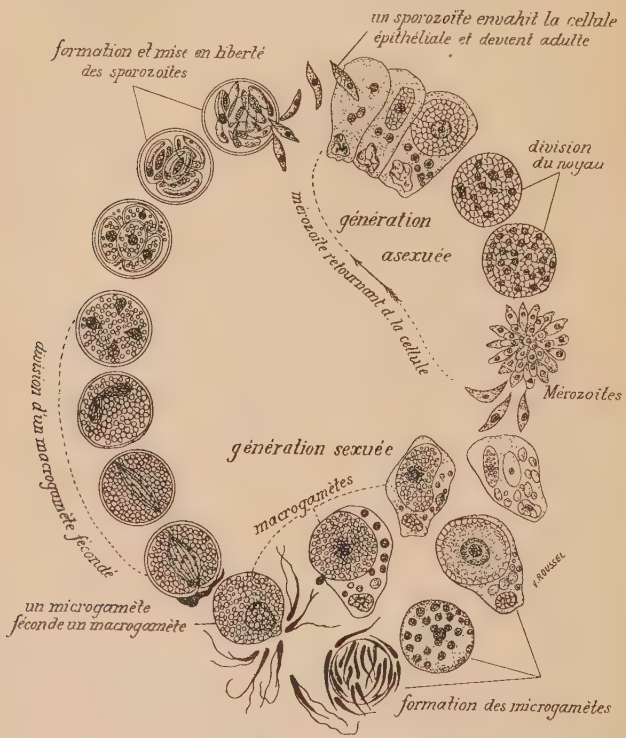

Fig. 39. — Cycle évolutif d'une Coccidie (*Coccidium Schubergi*). (D'après Schaudinn.)

températures déterminées : de là l'influence du climat et de la saison.

Les mêmes parasites s'attachent aux mêmes hôtes et la présence d'un parasite déterminé est un caractère spécifique de l'hôte. Le parasite du paludisme est

spécial à l'homme et, parmi les moustiques, il n'habite que le genre *Anopheles*. Mais le même Trypanosome peut vivre chez plusieurs hôtes, l'un pouvant servir de réservoir de virus pour l'autre (il est probable que les bœufs sont un réservoir du *Tryp. gambiense*, qui cause la maladie du sommeil de l'homme).

Lamblia intestinalis est un parasite de l'intestin grêle; les Grégarines ne se rencontrent que dans le gros intestin, la cavité générale et les organes génitaux de leurs hôtes (invertébrés); les coccidies habitent les cellules épithéliales; les hémosporidies (paludisme), les globules rouges du sang; les sarcosporidies, les cellules musculaires. Mais on voit des parasites qui infectent tous les organes de l'hôte, par exemple le *Myxobolus pfeifferi* de la maladie des barbeaux.

Les phénomènes de chimiotaxie, positive ou négative, s'observent chez les Protozoaires comme chez les Bactéries, et c'est par une action de ce genre, ou par une élection de terrain (ce qui se ressemble beaucoup) que s'explique l'affinité des sporozoïtes de l'hémosporidie du paludisme pour les glandes salivaires du moustique qui l'inocule à l'homme. Les hémosporidies sucées sur le malade et parvenues dans l'estomac du moustique entrent dans la phase sexuée du cycle évolutif, ce qui ne peut s'accomplir dans un autre milieu : action spécifique due sans doute à quelques conditions physiques et chimiques qui ne se trouvent réalisées que là et dont le fait suivant peut donner une idée : on favorise l'apparition des formes sexuées dans le sang de l'homme en ajoutant au sang d'une préparation un peu d'eau distillée (Manson). Les notions de spécificité, de terrain, de virulence, doivent se résoudre, pour les protozoaires comme pour les bactéries, en facteurs physiques et chimiques.

Les protozoaires parasites de l'intestin d'un hôte passent dans un autre hôte en traversant le milieu

extérieur, à l'état de spores ou de kystes. Les parasites du sang ne passent dans le sang d'un nouvel individu (dans la nature) que par l'intermédiaire d'un insecte suceur-inoculateur, et une partie de leur cycle évolutif s'accomplit chez cet intermédiaire. Ainsi, le parasite de Laveran est inoculé d'homme à homme par le moustique *Anopheles*. Dans ces cas, l'hôte principal est celui chez lequel s'accomplit la phase sexuée du cycle évolutif; l'hôte chez qui se fait la reproduction non sexuée n'est que l'hôte secondaire ou « hôte intermédiaire ». Pour le parasite du paludisme, l'homme est l'hôte intermédiaire ou secondaire et c'est le moustique qui est l'hôte principal. La mouche tsé-tsé est l'hôte principal du *Trypanosoma gambiense* de la maladie du sommeil.

Si les Protozoaires sont souvent des parasites, ils sont souvent eux-mêmes parasités, par des bactéries, des chytridiacées, des saprolégnacées, des algues. Les algues peuvent être des commensaux utiles qui fournissent un aliment, l'amidon; mais d'autres parasites peuvent tuer le Protozoaire qu'ils infectent, à moins que celui-ci ne se défende et ne triomphe de son parasite en le dévorant et le digérant, — par digestion intracellulaire.

Pour étudier les bactéries, on en fait des cultures pures où elles trouvent leurs aliments dissous. Les Protozoaires ont sans doute des modes d'alimentation beaucoup plus complexes, car la culture en est plus difficile. Plusieurs Trypanosomes parasites du sang, ou plus exactement du plasma du sang, ont été cultivés purement par Novy et Mac Neal, sur des milieux additionnés de sang. Les parasites du paludisme (parasites des globules rouges) n'ont pas été cultivés. On a cultivé les amibes, mais à condition de leur fournir une proie : si dans la culture il n'y a que des amibes et, comme proie, une bactérie (par exemple le coli-bacille) d'une seule espèce et pure, on dit que là

culture est pure-mixte. La proie peut être une bactérie morte.

Faute de cultures, l'expérimentation est difficile; l'étude des protozoaires reste nécessairement attachée à l'étude de leurs formes, et l'étude physiologique passe encore, forcément, après l'étude morphologique. La méthode par excellence consiste à suivre le cycle évolutif des Protozoaires dans leur milieu naturel ou chez leurs hôtes. L'étude des bactéries a pu avancer davantage grâce aux cultures pures en milieux définis, qui permettent les analyses chimiques. L'application des mêmes méthodes aux Protozoaires est infiniment désirable, non seulement pour la médecine, mais pour la science des phénomènes de la vie.

CHAPITRE V

LES MICROBES PATHOGÈNES. — L'INFECTION

ORIGINE. — SPÉCIFICITÉ. — VIRULENCE. — Comment la virulence a pu être acquise. Evolution des microbes. Les « Para » et les « pseudos ». Diminution et augmentation de la virulence. Pasteur et l'atténuation du virus.

L'INFECTION. — Conflit entre le microbe et l'organisme. Modes de transmission. Microbisme latent. Les porteurs de germes. Nombre de microbes suffisant pour déterminer l'infection. Les associations microbiennes. Voies de pénétration et d'inoculation. Rôle de l'intestin. Les terrains d'élection et les cellules réceptrices. L'incubation.

ORIGINE. SPÉCIFICITÉ. VIRULENCE.

L'idée de microbes pathogènes a pénétré dans les esprits à la suite des travaux de Pasteur sur les fermentations.

Pendant des années on a vu la bactéridie dans le sang des animaux charbonneux sans croire que ces baguettes microscopiques fussent la cause de la maladie. Après la découverte du bacille de la fermentation butyrique, Davaine crut que les bactéridies sont la cause du charbon comme d'une fermentation particulière ayant pour matière le corps d'un animal.

Nous ne connaissons pas encore les microbes pathogènes qui existent, certainement, dans la variole, la vaccine, la rougeole, la scarlatine, les oreillons, la rage. Celui de la syphilis est resté inconnu jusqu'en 1905. Pasteur a été le premier à manipuler des

microbes qu'on ne voit pas, avec assez de sûreté pour trouver une méthode de vaccination. Ses découvertes sur la rage ont suscité des recherches sur les microbes dits invisibles. Une maladie nerveuse qui ressemble à la rage, la poliomyélite aiguë des enfants, a été récemment étudiée par la même méthode expérimentale.

La doctrine microbienne a encore des adversaires plus ou moins masqués, qui reprochent aux microbiologistes de ne voir que les microbes et de s'imaginer que le microbe fait toute la maladie. L'organisme y est pour quelque chose, cela va sans dire. La maladie est une espèce de fermentation, mais dans un milieu capable de résister aux ferments. Pasteur a réformé la médecine en y introduisant l'esprit et la méthode des sciences exactes, mais il savait aussi bien que personne que les maladies ne sévissent pas sur une matière inerte. — Ce qui n'empêche pas qu'au fond les péripéties de la maladie soient des phénomènes physico-chimiques.

Origine des microbes pathogènes. — Les microbes pathogènes ne sont pas l'instrument d'une finalité perfide et n'ont pas été créés pour châtier les hommes, les animaux et les plantes. Les espèces pathogènes sont des espèces sélectionnées et adaptées. Elles ont d'abord végété à l'état de saprophytes sur des individus qui n'en éprouvaient aucun dommage, comme c'est le cas aujourd'hui pour nombre de microbes qui végètent sur le corps des animaux. Elles ont pullulé sur des individus mal nourris et fatigués; elles ont trouvé sur une espèce animale déterminée des matériaux nutritifs et un terrain chimique à leur convenance. Certains microbes sont devenus des parasites stricts, incapables de vivre même passagèrement dans le milieu extérieur, — par exemple le bacille de la lèpre. Ces vues de Pasteur sont conformes à l'esprit du Darwinisme.

Il est arrivé dès l'origine ce qui se produit tous les jours : il y a eu lutte entre le parasite et l'organisme. Non seulement l'organisme se défend contre les microbes, mais le microbe se défend contre l'organisme. Chacun est capable de se *renforcer* ou de *s'immuniser* contre l'autre. Ce sont des aspects de l'adaptation et de la sélection naturelle.

« La science des microbes, comme toutes les branches de la Biologie, a tiré profit de la théorie de l'évolution et, par un juste retour, elle a apporté à la théorie darwinienne une confirmation éclatante. La grande découverte pastorienne de l'atténuation des virus ne prouve-t-elle pas la plasticité des espèces microbiennes et la facilité avec laquelle se modifient leurs caractères primitifs ? L'histoire des maladies microbiennes montre aussi quel rôle jouent les infiniment petits dans la sélection naturelle ; n'est-ce pas eux qui ont fait disparaître, au cours des âges, certaines espèces végétales et animales insuffisamment outillées pour leur résister ?... On a étudié en médecine expérimentale l'adaptation de certains microbes pathogènes, qui leur permet d'attaquer l'organisme malgré la défense qu'il leur oppose. Il s'agit ici très probablement d'une sélection d'individus doués de caractères particulièrement stables [1] ».

En partant d'une bactéridie presque avirulente, Pasteur avait réussi à infecter de charbon, successivement, par passages, la souris nouveau-née, la souris adulte, le jeune cobaye, le cobaye adulte, le lapin et le mouton. En introduisant dans la cavité péritonéale de petits sacs de collodion, contenant des microbes qui se nourrissent des humeurs de l'animal tout en étant à l'abri des défenses cellulaires, Vincent a rendu

1. Metchnikoff, adresse lue aux fêtes de Cambridge en l'honneur du centenaire de Darwin, juin 1909.

pathogènes pour le cobaye et le lapin des microbes saprophytes, le *B. megatherium* et le *mesentericus vulgatus* : mais la virulence ainsi acquise tombait dès qu'on suspendait l'artifice qui l'avait créée. Ces expériences ne permettent pas de croire qu'on fabrique à volonté au laboratoire des espèces pathogènes. On ne réalise que des variations plus ou moins stables.

On ne reproduit pas si aisément ce que la nature a accompli avec des siècles. Il est très probable que la variole et la vaccine sont deux adaptations d'un même virus ; cependant on n'a pas encore réussi à faire de la vaccine avec de la variole : les expériences de variolo-vaccination qui ont réussi sont encore contestées. Rien n'a pu faire un bacille typhique avec un colibacille. Il existe diverses familles de bacilles tuberculeux qui peuvent être des adaptations séculaires de la même souche aux espèces humaine et bovine, aux oiseaux, aux reptiles, aux batraciens et aux poissons : on n'a jamais réussi à faire un bacille tuberculeux du type humain avec les bacilles tuberculeux (ou acido-résistants) de la grenouille. On n'a pas reproduit les expériences de Nocard, qui avait transformé le bacille humain en bacille aviaire par passages répétés. Les recherches de ces dernières années confirment l'idée de Th. Smith et de R. Koch, que le bacille humain et le bacille bovin ne sont pas transformables l'un en l'autre, du moins dans les conditions de temps de nos expériences : la fixité de leurs caractères acquis a même fait espérer que l'on pourrait vacciner les bovidés contre leur tuberculose avec des bacilles du type humain, et peut-être les humains avec le bacille bovin ou des produits dérivés des bacilles bovins.

La conception darwinienne de l'évolution des microbes pathogènes est vraie, bien qu'il nous manque des preuves directes. De même l'origine simienne

de l'homme est certaine, même s'il manquait quelques preuves, même si nous ne pouvions montrer des formes intermédiaires entre l'homme et le singe.

Spécificité. — Il faut distinguer la spécificité des microbes et la spécificité de la maladie.

La fièvre typhoïde est causée par le bacille d'Eberth et par lui seulement : spécificité de la maladie. Le bacille typhique reste lui-même dans les cultures et dans l'intestin, il ne se mue pas en bacille dysentérique ni en colibacille : spécificité du microbe. Ces deux notions se tiennent; les mêmes causes doivent produire les mêmes effets si l'on veut qu'il y ait une science; mais il faut aussi que la cause reste la même pour produire le même effet.

Une maladie se présente avec des symptômes et des lésions anatomiques dus à un microbe déterminé; mais ces symptômes et ces lésions peuvent être produits par d'autres microbes; le tubercule est par excellence la lésion que produit le bacille de Koch; mais le bacille morveux donne aussi des tubercules. L'organisme n'a pas autant de façons de réagir qu'il y a de microbes; la fièvre, l'épanchement, la congestion, la fausse membrane, le tubercule, appartiennent plutôt à l'organisme qu'aux microbes. Ce qui fait que la maladie est spécifique, c'est une combinaison déterminée de ces symptômes, avec la présence constante d'un microbe déterminé. Pour que l'étude des maladies infectieuses fût possible, il fallait que telle maladie fût toujours produite par tel microbe, et, de plus, que ce microbe fût dans la nature un type assez stable. Le bacille typhique cause la fièvre typhoïde; mais si le bacille typhique changeait de type, l'hygiène et la prophylaxie de cette maladie n'auraient plus de base certaine.

La microbiologie, la médecine et l'hygiène ne peuvent donc pas plus se passer de cette notion de spéci-

cifité, que la science en général ne peut exister sans la notion de causalité.

La médecine a toujours cherché cette notion, qu'elle n'a reçue définitivement que de la microbiologie et de la chimie. C'était déjà un effort dans ce sens, que la croyance au miasme et au « génie épidémique ». Le sens commun a toujours cru à la spécificité des maladies transmissibles. C'est pourquoi, dans l'Ancien Testament, on voit les Juifs isoler les lépreux. Hérodote sait que la lèpre passe d'homme à homme; Galien croit à la spécificité de la rage, de la gale et de la conjonctivite granuleuse. La notion de la maladie spécifique devait suggérer l'idée de l'agent spécifique.

Le fait que les hommes qui ont eu la variole ne la prennent guère une seconde fois, mais se trouvent encore tout neufs vis-à-vis de la rougeole et de la scarlatine, et réciproquement, parlait encore en faveur de la spécificité des maladies. La découverte de Jenner a fourni même un principe général de diagnostic entre des virus spécifiques.

Dans le favus, le pityriasis versicolor, les trichophyties, le muguet, on avait déjà noté, avant l'ère pastorienne, la présence constante des mêmes champignons microscopiques et on concluait que ces maladies étaient dues à des parasites. Mais les adversaires de cette idée soutenaient (il y a peut-être encore des esprits qui le croient) que ces microorganismes n'étaient pas la cause, mais en quelque sorte les *témoins* constants des maladies et seulement les hôtes de lésions qu'ils n'avaient pas produites, — comme on trouve généralement les mêmes moisissures sur les pots des mêmes confitures lorsqu'on les a laissés ouverts.

La spécificité des maladies infectieuses a été démontrée par Pasteur et par Koch.

Puisqu'il n'y a pas de « génération spontanée » dans le monde tel que nous l'observons aujourd'hui,

il n'est pas possible que des organismes se forment sur un tissu malade; et la science des fermentations a prouvé qu'une cellule déterminée, ensemencée dans un liquide stérile, de composition connue, y détermine des phénomènes chimiques, définis et constants. Ces idées pénétrèrent en médecine lorsque Davaine affirma que la bactéridie est la cause du charbon, et lorsque Obermeier affirma que la fièvre récurrente a pour cause le spirochète que l'on trouve dans le sang des malades en état de fièvre.

Pour faire la preuve de l'activité spécifique d'un ferment, il faut l'isoler, en faire des cultures pures et le réinoculer. C'est ce que nous ont appris Pasteur et Koch. Le mémoire de Koch sur la tuberculose reste le type achevé de la découverte *du* microbe d'une maladie et de la démonstration de sa spécificité.

La spécificité de la fonction est le point capital. La fixité de la forme des microbes est très utile pour la recherche et l'identification des germes; mais sur ce second point, la science a dû se résigner à être moins exigeante; la forme des microbes n'est pas toujours un caractère suffisant. Ils se définissent par leurs actions chimiques et physiologiques. Ainsi, le bacille tuberculeux est mieux défini par ses particularités de coloration (réaction physico-chimique) que par sa forme; beaucoup mieux par les cultures pures que par la coloration; et, mieux encore que par les cultures, par l'excrétion de la tuberculine. Enfin l'étude des réactions de l'organisme, c'est-à-dire de l'immunité, a montré que les cellules du corps malade répondent spécifiquement à l'atteinte des cellules microbiennes, et la médecine et l'hygiène utilisent tous les jours la spécificité des *anticorps*.

Les « para » et les « pseudo ». — Nous pouvons maintenant citer une série de faits qui ont tempéré la rigueur de cette spécificité microbienne que l'on

croyait volontiers absolue dans les premiers temps de la bactériologie médicale, ou qui l'ont rendue plus restreinte (en nous obligeant à distinguer de nouvelles variétés), tout en la maintenant suffisante pour les besoins de la médecine et de l'hygiène.

Longtemps on a dit tout simplement : *le* bacille diphtérique, *le* bacille typhique, *le* bacille dysentérique, *le* méningocoque, *le* vibrion cholérique, etc. Et peu à peu on a trouvé des microbes parents de chaque microbe typique, mais n'en possédant pas toutes les propriétés.

Dès les premières découvertes bactériologiques sur la diphtérie, on a isolé de la bouche des bacilles tout à fait semblables au bacille pathogène, mais non toxiques ; le plus connu est celui qui a été désigné sous le nom de Bacille de Hoffmann. On les a appelés *pseudo-diphtériques*. Ils ont été trouvés dans des angines diphtériques, dans des angines scarlatineuses, sur la conjonctive normale ; il y en a quelquefois dans le vaccin jennérien. Certains, pathogènes pour le cobaye, causent une maladie septicémique qui ne ressemble aucunement à la diphtérie ; ils ne sont pas influencés par le sérum antidiphtérique et ne peuvent eux-mêmes servir à la préparation d'un sérum. L'opinion de Roux était qu'il s'agit de bacilles diphtériques abâtardis, ou de bacilles non encore adaptés, n'ayant pas trouvé les conditions capables de les exalter. Il faut ajouter qu'on a décerné indûment le nom de pseudo-diphtériques à des bacilles qui ne le méritent même pas par leur forme.

Il ne faut pas jouer sur les mots, et ce sont les faits cliniques qui doivent poser le problème : on trouve dans les angines diphtériques les mieux caractérisées des bacilles diphtériques avec tous les degrés de toxicité ; et l'on y trouve des bacilles qui ne sont pas pathogènes (pour le cobaye, car on ne les inocule pas à l'homme) ; on appelle tous ces bacilles : bacilles

diphtériques. D'autre part il existe des affections non diphtériques, et des gorges et des nez de sujets sains où l'on trouve des bacilles diphtériformes non toxiques : on est convenu de les appeler pseudo-diphtériques. Sont-ils capables de devenir toxiques? Dans les conditions de nos expériences, on ne peut guère répondre. C'est possible et même probable. Mais la sélection une fois faite dans la nature, ce sont les bacilles toxiques qui ont toutes les chances de passer de bouche en bouche et de maintenir leur privilège.

La spécificité du méningocoque a dû être défendue vis-à-vis d'un groupe de bactéries semblables par la forme et par des caractères de culture, les *pseudo-méningocoques*. Par diverses réactions biologiques, on distingue de ces comparses le vrai méningocoque : mais il est certain que le caractère principal, à notre point de vue, est la faculté de déterminer la méningite, et il est difficile de dire si oui ou non, et dans quelles conditions, les « pseudo » peuvent l'acquérir.

Non seulement on a distingué trois types pathogènes du bacille de la dysenterie (types Shiga, Flexner et Strong), mais on a admis tout un groupe de pseudo-dysentériques, et, à côté de la dysenterie bacillaire vraie, des affections dysentériformes causées par eux. En réalité, les réactions biologiques ont permis de prouver qu'il n'existe qu'un type fondamental de bacille dysentérique pathogène. Il n'en existe pas moins des satellites qui ont leur importance biologique, s'ils ont moins d'importance médicale.

L'hygiène ne peut se désintéresser des vibrions cholériques non pathogènes, souvent très difficiles à distinguer des vibrions isolés de cas authentiques et mortels de choléra. Comme la prophylaxie est fondée sur la recherche du microbe, et comme il n'existe pas d'animal de laboratoire qui prenne couramment le choléra, il a fallu se mettre en quête de procédés raffinés de diagnostic, ce qui ne résout pas la ques-

tion philosophique des rapports naturels entre ces divers vibrions.

Dans des maladies tout à fait semblables à la fièvre typhoïde (mais presque toujours bénignes, exceptionnellement mortelles), on a trouvé des bacilles qui ne diffèrent du bacille typhique que par des particularités de cultures, et qui diffèrent aussi du colibacille si répandu dans l'intestin normal. On en distingue deux types principaux, A et B. Celui-ci est plus voisin du colibacille, le premier se rapproche davantage du typhique. Qu'on les appelle paratyphiques ou paracolibacilles, la spécificité du bacille typhique n'est pas mise en doute : mais il apparaît comme un élu dans une famille nombreuse, qui compte d'autres bactéries pathogènes bien définies : non seulement ces « para » A et B, mais divers bacilles mis en cause dans des empoisonnements par la viande, dans diverses diarrhées animales, dans les pneumo-entérites des porcs. C'est même la famille où les réactions biologiques ont le mieux permis d'établir des degrés de parenté assez fixes. Nous les classons par rapport à l'espèce humaine, et nous nommons chef de file le bacille d'Eberth. Si nous étions veau ou porc, il est évident que notre point de vue serait quelque peu modifié.

L'une des propriétés qui caractérisent le bacille de Koch, c'est l'acido-résistance (il prend difficilement la couleur, mais, une fois teint par la couleur convenable, il résiste à l'action décolorante des acides). Il existe de très nombreux bacilles acido-résistants, et même de très nombreux bacilles capables de causer la formation de tubercules dans les tissus. Du bacille humain et du bacille bovin aux bacilles que l'on trouve sur les herbes et dans les fumiers et jusque dans le smegma, il y a une longue série de types intermédiaires. Faut-il croire que parmi les acido-résistants et les paratuberculeux se trouvait l'ancêtre du bacille tuberculeux de l'homme et des bovidés? C'est une

question philosophique, qui échappe à l'examen expérimental. Mais la vérité d'ensemble des idées darwiniennes nous oblige à le croire. Selon qu'on est médecin ou vétérinaire et que l'on a besoin de diagnostiquer et de traiter ; ou que l'on pense en naturaliste et que l'on classe les êtres en séries, on insiste sur les différences ou les ressemblances ; la production de tuberculine, la réinoculation des lésions tuberculeuses en série sur une espèce animale donnée, sont des moyens de différenciation qui n'infirment pas l'existence d'une grande famille naturelle.

La variole et la vaccine ont sans doute une origine commune ; la vaccination jennérienne est fondée sur leur parenté non moins que sur leurs dissemblances. De même, la distinction du bacille humain et du bacille bovin n'est pas en désaccord avec leur communauté d'origine. Les nombreuses expériences que l'on a faites pour vacciner les bovidés avec le bacille humain prouvent qu'il s'agit de deux adaptations d'un même type ; et malheureusement ils ne se sont pas différenciés au point que l'on puisse être sûr que le bacille bovin est incapable de donner à l'homme une tuberculose, non seulement locale et bénigne, mais envahissante et mortelle.

La spécificité des microbes est une spécificité relative, mais suffisante pour que la médecine profite de diagnostics bactériologiques bien faits. Au lieu de ces types solitaires qui paraissaient constituer toute l'espèce, nous connaissons aujourd'hui des variétés ou des familles, dont l'un des membres est la cause constante d'une maladie bien définie ; la médecine et l'hygiène y trouvent leur compte. En théorie, il est évident que le seul point de vue acceptable est celui de la plasticité des espèces microbiennes, c'est-à-dire du darwinisme.

Virulence. — La virulence est d'abord l'aptitude

du microbe à s'installer et à se développer dans le corps des animaux ; ensuite, l'aptitude à y sécréter des substances toxiques. Même dans les maladies toxiques, comme le tétanos, l'empoisonnement n'est pas toute la maladie. Elle a une préface : la pénétration du microbe, qui trouve ou ne trouve pas de bonnes conditions pour végéter.

La virulence est une propriété variable.

C'est à propos des modifications de la virulence que Pasteur a eu l'intuition de l'atténuation des virus.

Diminution de la virulence. — Dans les cultures sur milieux artificiels, au laboratoire, la virulence baisse d'elle-même. On améliore les milieux en y ajoutant des humeurs animales (sérum, sang, liquide de l'ascite...). Un peu trop ou trop peu d'acidité ou d'alcalinité, trop ou trop peu de peptone ou de sels, et nos bouillons « descendent » la race en modifiant la nutrition.

Le bacille diphtérique, le streptocoque, n'aiment pas les acides ; le vibrion cholérique finit par pâtir de l'alcalinité qu'il produit ; la présence de matières grasses nuit au bacille charbonneux. Il y a des procédés pour affaiblir la virulence : 1° action d'une température élevée (Toussaint, Pasteur), par exemple, de 41° à 43° au lieu de la température de l'organisme (36-37°) ; 2° action de la température jointe à celle de l'aération (Pasteur, expériences sur le choléra des poules et le rouget du porc) ; 3° la dessiccation (Pasteur : préparation des moelles de lapin pour le traitement antirabique) ; 4° action de la lumière, de la pression, de l'oxygène sous pression ; 5° action des antiseptiques (Roux : acide phénique, bichromate de potasse, etc.).

Augmentation de la virulence. — Passages. — On donnera au microbe l'alimentation qui lui convient le mieux : l'oxygène de l'air au bacille diphtérique ;

des extraits de viande (pourrie) au bacille tétanique (Brieger et Cohn). On augmente la virulence en accoutumant les microbes à l'organisme contre lequel on les prépare : les individus faibles sont détruits par les moyens de défense naturels et il s'opère une sélection des plus forts.

On accoutume un microbe au cobaye en le faisant vivre dans le péritoine même de l'animal, enfermé dans un sac de collodion qui laisse pénétrer les sucs nutritifs et tient à distance les leucocytes : c'est une culture sur le vivant. On crée l'accoutumance surtout en faisant des passages, c'est-à-dire en inoculant le microbe à un animal, de cet animal à un autre individu (généralement de la même espèce). Dans certains cas, on arrive à un degré de virulence qui ne peut plus être dépassé chez l'animal employé : ainsi le virus rabique est devenu *virus fixe* après un certain nombre de passages par le lapin. Les passages n'agissent pas sensiblement sur le bacille tuberculeux, mais beaucoup sur le streptocoque : selon Marmorek, un streptocoque qui tuait à la dose de 1 centimètre cube peut être amené par passages à tuer à la dose de 1 cent milliardième de centimètre cube. Pasteur avait exalté des bacilles charbonneux en les faisant passer sur des animaux nouveau-nés, puis plus âgés, puis adultes, puis sur des espèces différentes.

Les passages ne donnent pas dans tous les cas les mêmes résultats, et il y a des variations qualitatives qui obligent à tenir compte des espèces animales qu'on emploie. Pasteur, qui a exalté le virus rabique (pour le chien) par passages sur les lapins, a observé que le passage sur singes l'affaiblit. Le bacille du rouget devient plus virulent (pour le porc) en passant par pigeons, mais s'affaiblit en passant par lapins. Le passage par espèce étrangère a servi à fabriquer des vaccins : ainsi le virus vaccinal, de même origine sans doute que le variolique, est devenu « vaccin » en

passant par la vache; la variole du pigeon peut devenir « vaccin » pour le pigeon en passant par la poule.

En passant de poule à poule, le spirille de Marchoux et Salimbeni s'affaiblit. Et s'il est vrai que l'on peut « remonter » du charbon peu virulent en commençant les passages par souris nouveau-nées, au contraire, d'après Marchoux, dans le cas de la spirillose des poules, l'animal de choix pour affaiblir le virus et en faire un vaccin efficace pour l'adulte est précisément le jeune de l'espèce en cause.

Il faut encore tenir compte de l'âge précis du « jeune » : on sait que le nouveau-né humain est moins sensible au vaccin de Jenner que l'enfant de trois ou quatre mois.

La modification de la virulence peut s'exprimer par une différence de dose et par une convenance de terrain. L'exemple du streptocoque de Marmorek donne une mesure numérique de l'augmentation de virulence. Lorsque le spirochète de Schaudinn a été inoculé de l'homme aux singes anthropoïdes, puis aux singes inférieurs, puis au lapin, puis au cobaye, il y a eu surtout progrès dans la technique de l'inoculation : car on sait aujourd'hui l'inoculer directement de l'homme au lapin.

L'atténuation des virus. — Il y avait au laboratoire de Pasteur une culture de la bactérie du choléra des poules, que l'on réensemençait de jour en jour. Elle était de virulence constante. Il arriva que l'on inocula une culture qui était restée au repos plusieurs semaines à l'étuve : les poules furent malades, mais ne succombèrent pas; elles résistèrent ensuite à l'inoculation d'un microbe très virulent qui tuait les témoins. C'était la première constatation d'une atténuation par le vieillissement, au contact de l'air, à la température de l'étuve. En prenant des cultures

d'âges différents, on réalisait une échelle de virulence, — une série de « vaccins ».

Si, en réensemençant une culture affaiblie, on obtenait une culture virulente, on n'aurait pas le droit de parler d'atténuation, mais seulement d'affaiblissement, — abaissement transitoire de la virulence.

L'atténuation ne se dit que d'un affaiblissement stable, qui passe d'une génération à l'autre. On ne peut dire : héréditaire, parce que, rigoureusement, on ne parle d'hérédité que s'il y a reproduction *sexuée*. Dans les expériences sur le choléra des poules, les nouvelles cultures se montrèrent affaiblies, en série. C'était une atténuation vraie.

« Si vous prenez chacune des cultures de virulence atténuée pour point de départ de cultures successives et sans intervalle sensible dans les mises en train des cultures, toute la série de ces cultures reproduira la virulence atténuée de celle qui a servi de point de départ. De même la virulence nulle reproduit la virulence nulle. » (Pasteur.)

Le même procédé d'atténuation parut d'abord inapplicable au bacille du charbon : lorsqu'elle vieillit, la bactéridie sporule; la spore n'est pas modifiée par les conditions qui agissent sur la forme filamenteuse. On ne pouvait donc attendre d'atténuation que d'un bacille charbonneux qui ne donnerait pas de spores.

Or, à 42°,5, le bacille charbonneux ne sporule pas. C'est à 42°,5 que Pasteur le cultiva, afin d'affaiblir la virulence par l'action de la chaleur et de l'air.

Il se trouva alors que la sporulation, au lieu d'être un obstacle à l'atténuation, fut une condition tout à fait favorable : réensemencé à 35°, un bacille atténué à 42°,5 donna des bacilles qui sporulaient; mais les bacilles donnés par ces spores possédaient le degré de virulence des bacilles d'où provenait la spore. Pasteur avait obtenu une atténuation fixée par la

forme de résistance, la spore; « des virus vaccins fixés dans leurs germes, avec toutes leurs qualités propres, sans altération possible ».

C'est par les modifications de virulence que Pasteur expliqua les allures des grandes maladies épidémiques :

« Il est des maladies virulentes qui apparaissent *spontanément* en toutes contrées : tel est le typhus des camps. Sans nul doute, les germes des microbes, auteurs de ces dernières maladies, sont partout répandus. L'homme les porte sur lui ou dans son canal intestinal sans grand dommage, mais prêts également à devenir dangereux lorsque, par des conditions d'encombrement et de développements successifs à la surface des plaies, dans les corps affaiblis ou autrement, leur virulence se trouve progressivement renforcée.

« Et voilà que la virulence nous apparaît sous un jour nouveau qui ne laisse pas d'être inquiétant pour l'humanité, à moins que la nature, dans son évolution à travers les siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de production des maladies virulentes ou contagieuses, ce qui est fort invraisemblable.

« Qu'est-ce qu'un organisme microscopique inoffensif pour l'homme ou pour tel animal déterminé? C'est un être qui ne peut se développer dans notre corps ou dans le corps de cet animal; mais rien ne prouve que si cet être microscopique venait à pénétrer dans une autre des mille et mille espèces de la création, il ne pourrait l'envahir et la rendre malade. Sa virulence, renforcée alors par des passages successifs dans les représentants de cette espèce, pourrait devenir en état d'atteindre tel ou tel animal de grande taille, l'homme ou certains animaux domestiques. Par cette méthode, on peut créer des virulences et des contagions nouvelles.

Je suis très porté à croire que c'est ainsi qu'ont apparu, à travers les âges, la variole, la syphilis, la peste, la fièvre jaune, etc., et que c'est également par des phénomènes de ce genre qu'apparaissent, de temps à autre, certaines grandes épidémies... »

L'INFECTION.

L'infection peut se définir : l'agression d'un être vivant par un autre être qui pénètre en lui et vit en parasite à ses dépens.

Elle est un cas de la lutte universelle et de la concurrence entre les espèces.

Le conflit entre l'envahisseur et l'envahi se ramène à une question de nourriture et de digestion : « Le parasite attaque en sécrétant des substances toxiques ou dissolvantes, et se défend en paralysant l'action digestive et expulsive de son hôte. Celui-ci exerce une action nocive sur l'agresseur en le digérant ou l'éliminant de son corps, et se défend lui aussi par des sécrétions » [1].

L'infection existe chez les amibes. Une amibe envahie par les parasites que Metchnikoff désigne sous le nom de *Microsphaera*, finit par succomber. Il y a des infusoires infectés par des Acinétiens, qui percent leur cuticule pour les envahir. Les euglènes vertes sont sujettes à être infectées par des champignons infé-

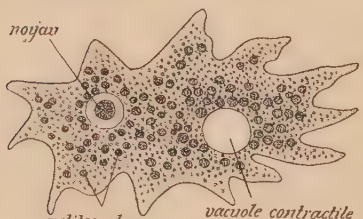

Fig. 40. — Amibe (*Amœba viridis*).
[D'après Gruber.]

1. Metchnikoff, *Pathologie comparée de l'Inflammation.*

rieurs du groupe des chytridiens ; elles perdent leurs chromatophores verts et deviennent littéralement anémiques. Les maladies infectieuses ne sont pas le privilège de l'homme et des vertébrés supérieurs.

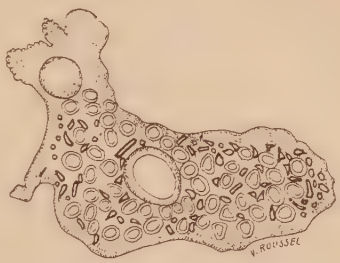

Fig. 41. — Une amibe mourante remplie de microsphères parasites (Metchnikoff).

D'où viennent les microbes, comment sont-ils transmis, comment pénètrent-ils dans l'organisme? La bactériologie et l'hygiène ont accumulé les recherches sur ce sujet.

Les microbes habitent l'air, les eaux, le sol, les espèces animales et végétales. Le germe parvient au malade, soit directement et par simple contact avec un autre malade, soit grâce à des intermédiaires plus ou moins nombreux et variés. Il suffit du contact pour transmettre la rougeole, la variole, la scarlatine : ce sont les maladies contagieuses proprement dites. L'air porte le germe

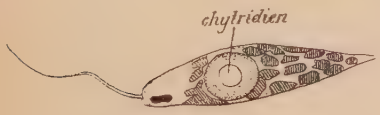

Fig. 42. — Euglène verte, renfermant un Chytridien (champignon inférieur) [Metchnikoff].

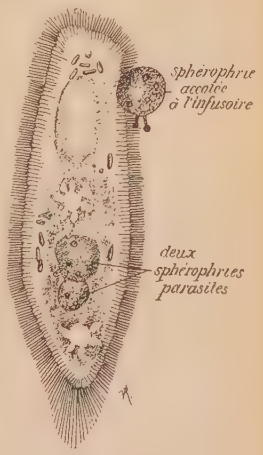

Fig. 43. — Infusoire attaqué par des acinétiens (*Sphærophrya*) [Metchnikoff].

d'un individu à l'autre. Dans l'air flotte le bacille tuberculeux, attaché aux particules des poussières

sèches, ou aux gouttelettes humides qu'un malade projette en parlant ou en toussant (gouttelettes de Flügge). Les eaux charrient le vibrion cholérique, le bacille typhique. Avec la terre de jardin se collera sur une plaie la spore tétanique; le sol laissera des spores charbonneuses sur la pâture des moutons. Les aliments crus (laits, viande, légumes) apportent ce qu'ils ont reçu du sol ou de l'organisme des animaux. Le véhicule peut être vivant au lieu d'être inerte; les puces transmettent la peste de rat à rat et d'homme à homme. L'inoculateur intermédiaire peut être un terrain de conservation et même de culture du virus : l'argas pour les fièvres à spirilles. Il est à proprement parler un *hôte*, quand le germe accomplit en lui, et ne peut accomplir qu'en lui, un cycle de transformations par lequel il parvient au stade où il peut nous infecter : le moustique, pour l'hématozoaire du paludisme, et la mouche tsé-tsé pour le trypanosome de la maladie du sommeil. La transmission de la piroplasmose bovine de bœuf à bœuf se fait par deux individus : une tique s'infecte, pond des larves, et ce sont ces larves-filles qui inoculeront un autre bœuf.

On dit qu'il y a *microbisme latent* lorsque les organes et les tissus contiennent des germes qui y demeurent un plus ou moins long temps insoupçonnés.

Pasteur croyait que nos organes et nos tissus sont normalement aseptiques : « Le corps humain est complètement fermé à l'introduction des germes des fermentations »; il avait d'autant plus raison qu'il ajoutait : « excepté le tube intestinal, excepté encore dans certains cas pathologiques ». L'organisme se défend bien contre les microbes qui pénètrent en lui; les microbes « latents » ne peuvent être que des microbes qui échappent, au moins provisoirement, à la phagocytose. L'exemple le plus net est fourni par les cas de tétanos spontané, éclos sous l'influence d'un coup de

chaleur : ce tétanos est dû, selon Vincent, à la germination de spores qui ont pénétré dans l'organisme par une voie inconnue et qui s'y sont conservées plusieurs jours ou même plusieurs semaines, jusqu'au jour où l'intempérie, jointe à la fatigue, a suspendu la défense phagocytaire[1]. On sait par les expériences de Porcher et Desoubry que le sang est rarement aseptique pendant le temps de la digestion.

On dit qu'il y a *auto-infection* lorsqu'un sujet est infecté par des microbes dont il était lui-même le porteur. Le terme d'auto-infection n'a reçu un sens précis que lorsqu'on a connu les porteurs de germes.

On appelle *porteurs de germes* les individus qui hébergent le microbe d'une maladie dont ils ne présentent aucun symptôme. Le fait n'est pas tout à fait nouveau (on sait depuis longtemps que le pneumocoque existe chez d'anciens pneumoniques guéris, et Pasteur l'a découvert dans la salive d'un enfant mort de la rage), mais c'est dans ces dernières années qu'on en a reconnu toute l'importance. Il y a des porteurs de germes typhiques et paratyphiques, diphtériques, cholériques, dysentériques et méningococciques. Ce sont des sujets qui ont contracté le microbe et n'ont *pas encore* la maladie : porteurs précoces ; — des sujets guéris depuis peu et pas encore purgés de leurs microbes : porteurs convalescents ; — des sujets guéris depuis des semaines, des mois, des années même : porteurs chroniques ; — parfois enfin des individus qui n'ont *jamais* eu la maladie : porteurs sains ou « porteurs paradoxaux ». Il y a grand intérêt à connaître les porteurs de germes,

1. Des spores tétaniques que l'on inocule au lapin dans le sang ou sous la peau, ne sont éliminées qu'après trois ou quatre semaines (inoculation sous-cutanée) ou même qu'après trois mois (après inoculation dans la veine). Elles se « réveillent » et germent s'il survient des circonstances favorables, entre autres des nécroses dans les tissus. (Tarozzi).

surtout dans les collectivités où la vie en commun est étroite et confinée, comme les écoles et les casernes.

Dans la fièvre typhoïde en particulier, les porteurs de germes sont le plus souvent des femmes. D'après les statistiques de Frosch, il y a une femme sur cinq typhiques, et sur cinq porteurs chroniques germes typhiques, on compte quatre femmes. Les bacilles typhiques des porteurs chroniques élisent comme domicile de prédilection les voies biliaires.

Conditions d'infection. — Elles sont très variables, selon la virulence, la résistance de l'organisme, le mode d'inoculation.

Le nombre des microbes agresseurs peut être évalué *à peu près* dans les expériences, mais dans la maladie naturelle, on ne peut dire combien il faut de bacilles pour déterminer telle ou telle infection.

Le lapin est extrêmement sensible à la bactérie du choléra des poules. Or, d'après Watson Cheyne, si on lui injecte de 10.000 à 300.000 bactéries, il n'a qu'un abcès local; au-dessus de ce dernier chiffre, l'infection générale est à peu près certaine; mais, selon le même observateur, il suffit d'*une* bactéridie pour donner le charbon mortel à une souris. Sur la plus petite quantité de bacilles capables de donner la tuberculose, on a quelques indications expérimentales qui n'ont d'ailleurs pas une valeur absolue. En pulvérisant 100 centimètres cubes d'une dilution à 1 p. 100.000 de crachat tuberculeux, H. Buchner a donné à des cobayes une tuberculose miliaire des poumons; les crachats employés contenant approximativement 80.000 bacilles au centimètre cube, il calcule que chaque cobaye avait été exposé à l'agression d'une centaine de bacilles (on n'a pas d'autre prétention, avec ces chiffres, que d'indiquer un ordre de grandeur). Dans des expériences de Preisz, il a suffi

d'un millième de milligramme de crachat, contenant une quarantaine de bacilles. Dans des expériences de Findel, avec une soixantaine de bacilles inhalés, les cobayes prenaient toujours la tuberculose[1].

Associations microbiennes. — Les microbes qui causent les maladies ne proviennent pas de cultures pures. Leur virulence est modifiée, non seulement par les qualités chimiques du milieu et du terrain, mais par la présence d'autres espèces, qui sont favorisantes ou empêchantes. Il y a des streptocoques qui aggravent l'angine diphtérique. Le bacille coliforme, la torula et la sarcine signalés par Metchnikoff favorisent l'éclosion du choléra intestinal. Dans le tétanos, les microbes associés agissent en même temps que d'autres facteurs favorisants, tels que l'écharde, l'écrasement des tissus ou les caillots sanguins. On a cru jadis que le streptocoque de l'érysipèle était l'antagoniste du bacille charbonneux. Pasteur a noté un antagonisme entre le bacille pyocyanique et le bacille charbonneux; si l'on ensemence en stries qui se croisent ces deux bactéries, aux points d'intersection le bacille charbonneux ne pousse pas bien. L'enzyme protéolytique du bacille pyocyanique, la pyocyanase, nuit à beaucoup de bactéries et joue parfois le rôle de désinfectant (Emmerich).

Dans les infections dues à un microbe bien caractérisé, capable de déterminer à lui seul la maladie, les bactéries associées agissent le plus souvent en détournant sur elles-mêmes la résistance phagocytaire; leur rôle est secondaire. On a à peine commencé l'étude des associations entre microbes qui n'ont pas un pouvoir pathogène spécifique et qui agissent cepen-

1. Il n'est pas rare que les crachats tuberculeux (matière caséeuse) contiennent par milligramme 50.000 bacilles. Dans des cultures à demi séchées au papier, il y en a environ 35 à 40 millions par milligramme, — à un million près. (Chaussé).

dant en bien ou en mal par les produits de leur nutrition. Elles ont surtout pour théâtre le tube digestif; selon que la flore dominante de l'intestin est productrice d'acide ou productrice d'indol et de phénols, la santé générale échappe ou s'assujettit à l'action des poisons sclérosants. Ces associations microbiennes constituent moins une maladie qu'un état ou un terrain. On y distingue une flore fondamentale et une flore accidentelle, que l'on peut modifier en fortifiant une espèce aux dépens des autres : c'est ce que l'on fait par la bactériothérapie intestinale.

Dans la bouche, les associations microbiennes constituent un terrain qui se prête plus ou moins au développement des angines.

L'organisme offre un terrain qui varie à l'infini; il faut compter avec l'espèce, l'âge et l'état physiologique : faim, froid, fatigue. L'expérience seule pouvait nous apprendre qu'un mammifère, le lapin, est plus sensible à la tuberculose des oiseaux qu'à celle des mammifères, que le lapin est extrêmement sensible au choléra des poules et le pigeon au rouget du porc. Le mouton d'Algérie est plus résistant à la clavelée que le mouton de Camargue. En général, les tout jeunes animaux sont plus sensibles que les adultes; cependant le porcelet au-dessous de trois mois ne contracte guère le rouget.

La faim, la chaleur ou le froid, la fatigue, interviennent en agissant sur la défense phagocytaire.

Voies de pénétration dans l'organisme. — Les moustiques inoculent le virus dont ils sont porteurs tantôt sous la peau, tantôt directement dans un vaisseau sanguin. Le spirochète ne donne pas la syphilis quand on l'inocule rigoureusement dans le tissu cellulaire sous-cutané. Le virus rabique se propage de la région mordue aux centres nerveux en suivant les nerfs. La tuberculose n'est pas la même

quand on l'inocule par une voie ou par une autre ; dans la maladie naturelle, différents modes de propagation s'associent. Il faut insister sur les deux notions suivantes :

1° *Le rôle de l'intestin dans les maladies qui ne sont pas des infections purement intestinales.* — Il y a très longtemps que la question a été posée par Chauveau à propos de la tuberculose. Behring l'a reprise et a soutenu que toute tuberculose pulmonaire de l'adulte est l'épanouissement d'une tuberculose intestinale contractée avec le lait, dans la première enfance et restée latente pendant des années. La tuberculose, d'une façon générale, n'atteindrait le poumon qu'après avoir franchi l'intestin. On a voulu reconnaître la même origine à d'autres infections qui se localisent finalement dans les poumons, comme les pneumonies à pneumocoques. On trouvait un terme de comparaison dans l'anthracose des mineurs (imprégnation du poumon par les poussières de charbon) et comme il est plus facile d'expérimenter avec des poussières inertes qu'avec des bacilles virulents, c'est l'anthracose qui a servi de champ d'étude et de discussion pour et contre la théorie de l'infection par l'intestin.

Les expériences ont établi que les germes vivants, comme les poussières, peuvent franchir la muqueuse intestinale sans laisser de lésion comme trace de leur passage. Mais le passage ne s'opère, en règle générale, que si l'on fait ingérer des doses massives et répétées et si l'intestin porte des blessures qui favorisent le passage. C'est surtout par inhalation, et par pénétration dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins adjacents à l'arrière-bouche, que les bacilles tuberculeux pénètrent jusqu'aux poumons.

2° *Les terrains d'élection et les cellules réceptrices.* — Le virus rabique s'installe sur le tissu nerveux, l'hématozoaire du paludisme dans les globules rouges, d'autres protozoaires dans les globules blancs. Le

bacille dysentérique inoculé sous la peau va élire domicile dans le gros intestin. Le bacille du rouget, inoculé au pigeon, infecte de préférence les grandes cellules endothéliales des capillaires du foie, ou cellules de Kuppfer.

Si l'on inocule dans la veine les virus varioleux et claveleux, ils ne font que passer dans le sang et vont se déposer et se cultiver dans la peau. Dans les maladies que Borrel a réunies sous le nom d'Epithélioses, il existe une spécificité cellulaire assez stricte : le virus ne se développe bien qu'à l'intérieur des cellules épidermiques ; ces cellules, qui du moment où elles sont infectées prennent un type spécial, méritent le nom de *cellules réceptrices*. Si nous ne parvenons pas à inoculer certaines maladies, c'est que nous n'avons pas encore trouvé la bonne place à inoculer : la cellule réceptrice, ou parce que la cellule réceptrice ne devient telle qu'à la suite de modifications encore inconnues et que nous ne savons pas produire.

« Par nos procédés d'inoculation dans un organisme normal, nous ne savons pas atteindre les cellules réceptrices, ni provoquer la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses, et c'est là précisément tout le problème étiologique du cancer » (Borrel).

Entre le moment où le virus a pénétré et le jour où la maladie éclate, s'écoule une période d'*incubation*, pendant laquelle le virus se propage, se multiplie, et atteint les cellules qui commandent les symptômes. La durée de l'incubation varie avec le virus, et, secondairement, avec la quantité de virus et la voie d'accès. L'incubation est tout à fait courte lorsqu'on produit une septicémie expérimentale avec un streptocoque très virulent ; dans la lèpre humaine elle peut durer des années. Dans la rage elle est plus courte, et la maladie est plus grave, après morsure à la face qu'à la suite de morsure à la jambe. Dans le tétanos (maladie

toxique), plus l'incubation est longue, moins la maladie est grave.

Les spirilles de la fièvre récurrente causent une maladie qui est un type de septicémie : le microbe habite le sang. Les *tubercules* de la tuberculose et de la morve offrent le type de la réaction des cellules mésodermiques ; les maladies à pustules, comme la variole, le type de la réaction des cellules ectodermiques. Mais une même maladie, selon les phases, peut être septicémique et tissulaire, et d'ailleurs le sang n'est qu'un tissu à cellules mobiles. On a cru longtemps que la fièvre typhoïde était une infection localisée sur l'intestin grêle et les plaques de Peyer : or, elle est septicémique pendant toutes les phases fébriles. Il y a des phases septicémiques dans la pneumonie et la tuberculose.

Les microbes ne sont pas des particules inertes, mais des cellules vivantes qui agissent par leurs sécrétions et par leurs toxines. Le choléra est une infection intestinale, mais il tue l'hôte par intoxication générale. Toute infection est à quelque degré une intoxication. Même les gros parasites auxquels on n'attribuait jadis qu'un rôle mécanique, bothriocéphales, ankylostomes, trichines, sécrètent des poisons que l'on a étudiés.

Microbes, ferments et toxines sont des termes inséparables. C'est pourquoi la découverte de la toxine diphtérique par Roux et Yersin (1888) a ouvert en bactériologie une ère nouvelle.

CHAPITRE VI

L'INFLAMMATION ET LA PHAGOCYTOSE

Point de vue de la pathologie comparée. L'inflammation dans la série des espèces. Elle se définit par la phagocytose. Inflammation chez les invertébrés dépourvus de nerfs et de vaisseaux. Phagocytes et digestion intracellulaire. Chimiotaxie. Phagocytes de l'homme. Phagocytose dans les infections chroniques. Exemples du spermophile et de la gerbille.

Le fait essentiel de l'inflammation est la réaction des phagocytes contre l'agent nuisible (Metchnikoff). La phagocytose n'est pas une théorie, mais un ensemble de faits acquis ; c'est une doctrine.

Elle a achevé l'œuvre accomplie en médecine par Darwin, Virchow et Pasteur. Elle procède de Darwin en ce qu'elle est foncièrement évolutionniste, en ce qu'elle est avant tout une œuvre de pathologie comparée, et montre la permanence du même fait dans toute la série des espèces animales. Elle procède de Virchow, en ce qu'elle a pour base la pathologie cellulaire, c'est-à-dire le rôle des cellules de l'organisme dans les maladies. Elle procède de Pasteur, en ce qu'elle a encore pour base la doctrine microbienne des maladies infectieuses.

La méthode comparative, appliquée par un zoologiste, a montré que le seul phénomène constant dans les diverses formes de l'inflammation est l'englobement des éléments nuisibles par des cellules, fixes ou plus

souvent migratrices, douées du pouvoir de digérer leur capture. *L'inflammation est essentiellement la phagocytose, et la phagocytose se ramène à une digestion intracellulaire.*

Les quatre symptômes cardinaux, rougeur, chaleur, douleur, tumeur, ne donnent qu'une définition extérieure de l'inflammation. L'ensemble des faits est si complexe, que beaucoup d'observateurs renonçaient autrefois à en donner une définition simple, proposaient d'abandonner ce terme vague d'*inflammation*, et se bornaient à décrire la variété des faits.

Tissus, vaisseaux et nerfs de la région lésée participent à l'état inflammatoire : à qui revient le premier rôle ? Aux tissus, répondait Virchow ; ils sont le siège d'une surnutrition aux dépens des éléments *liquides* du sang ; les cellules se multiplient au point lésé, et c'est du tissu de la région même que proviennent les nombreuses cellules de l'exsudat inflammatoire. L'inflammation dans son ensemble est un danger pour l'organisme.

Mais lorsque, observant le mésentère de la grenouille étalé à l'air libre, Cohnheim eut découvert la diapédèse, ou issue des globules blancs à travers les parois des vaisseaux ; lorsqu'il fut établi que les globules du pus, au lieu de naître sur place par prolifération des cellules du tissu conjonctif, proviennent des cellules mobiles du sang, le fait principal de l'inflammation parut être l'irritation des vaisseaux. Le reste semblait secondaire. Cohnheim pensait le prouver par une expérience bien connue : on lie la langue d'une grenouille à la base, ce qui y supprime la circulation. On délie au bout de quarante-huit heures ; la circulation se rétablit, avec le type de la circulation inflammatoire (diapédèse).

Mais si les phénomènes vasculaires sont tout, comment se fait-il que des corps (microbiens ou

autres), qui, introduits sous la peau, déterminent une réaction inflammatoire, ne paraissent pas en provoquer si on les injecte dans les vaisseaux mêmes?

Le problème n'a été éclairci que par l'examen comparatif des organismes inférieurs.

L'inflammation dans les organismes inférieurs. — Un plasmode de myxomycète, piqué ou brûlé, répond à la blessure par des mouvements d'attraction ou de répulsion (selon les cas) de son protoplasma. Si on y introduit un corps étranger, il l'englobe et le rejette.

Si l'on introduit dans l'organisme d'une éponge un corps étranger piquant, un petit tube de verre ou une aiguille d'asbeste, l'objet est entouré bientôt par des cellules mobiles, amiboïdes, provenant du mésoderme ; ce sont les mêmes cellules qui sont capables d'englober

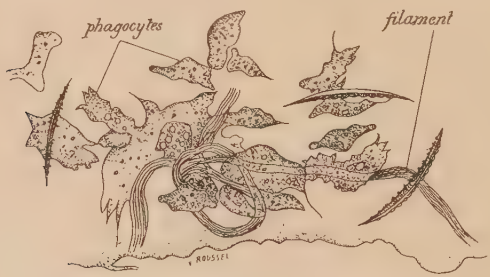

Fig. 44. — Filament végétal englobé par les phagocytes de la Spongille (Metchnikoff).

et de digérer des grains inertes et des proies vivantes. Le pouvoir englobant de ces cellules mésodermiques (et de certaines cellules de l'entoderme) est servi par la sensibilité et la contractilité des éléments ectodermiques.

Les larves, transparentes et faciles à observer, d'une étoile de mer (*Astropecten pentacanthus*), n'ont ni sys-

tème nerveux, ni vaisseaux, ni muscles : elles réagissent à la pénétration de corps étrangers par une accumulation de cellules amiboïdes. mésodermiques. Chez une larve de plus grande taille (*Bipinnaria asterigera*), on voit des cellules mésodermiques englober des grains de carmin ou d'indigo, et former, autour d'une épine ou d'une goutte de sang, des amas qui équivalent à des plasmodes. Elles englobent aussi des bactéries que l'on introduit sous le tégument.

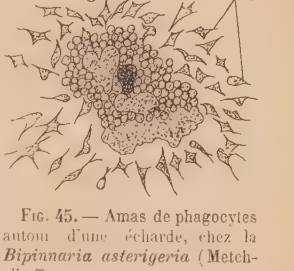

Fig. 45. — Amas de phagocytes autour d'une écharde, chez la *Bipinnaria asterigeria* (Metchnikoff).

Dans tous ces exemples il y a inflammation, sans qu'il y ait ni sang, ni vaisseaux sanguins.

Chez les Annélides, doués d'un système vasculaire clos, la réaction contre les corps étrangers se fait de la même manière, les vaisseaux sanguins restant absolument passifs.

Fig. 46. — Agglomération de phagocytes du Lombric autour d'un corps étranger (Metchnikoff).

Chez les Lombrics dont les organes mâles sont parasités par des grégarines, les deux organismes entrent en lutte, la grégarine s'enkyste et s'entoure d'un surcroît de chitine protectrice. Les cellules amiboïdes qui l'entourent se soudent et forment une espèce de cuirasse qui l'étouffe. Les vaisseaux sanguins restent inactifs.

Si l'on veut un exemple de parasitisme tout à fait semblable à une maladie infectieuse, il n'y a qu'à observer les Daphnies (*Daphnia magna*) envahies par un champignon microscopique (*Monospora bicuspidata*). Les cellules mobiles englobent les spores du

champignon pour les détruire en les digérant. La Daphnie lutte; tantôt elle triomphe, tantôt elle succombe.

Chez la larve jeune d'un *vertébré*, l'axolotl, si l'on

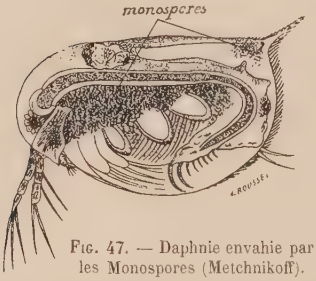

Fig. 47. — Daphnie envahie par les Monospores (Metchnikoff).

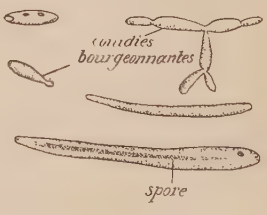

Fig. 48. — Différents stades de la *Monospora* (Metchnikoff).

pique le rudiment *non vasculaire* de la nageoire avec une aiguille chargée d'un peu de poudre de carmin ou d'indigo, on voit les cellules migratrices accourir au point lésé et englober les grains de poudre. Chez les larves plus âgées d'axolotl, et dans la nageoire des têtards, où il existe un système vasculaire bien développé, l'inflammation s'accompagne de dilatation des vaisseaux et de diapédèse; la réaction est plus violente, mais le fait essentiel est toujours le même que chez les Invertébrés dépourvus de vaisseaux.

Fig. 49. — Spores de la *Monospora*, entourées par les leucocytes de la Daphnie (Metchnikoff). La spore est transformée en granulations.

Fig. 50. — Deux leucocytes de Daphnie entourant une conidie de *Monospora* (Metchnikoff).

« Il est tout à fait clair que l'inflammation des vertébrés, dans laquelle les phagocytes protecteurs sortent du système vasculaire pour se diriger vers l'agresseur, ne se distingue des phé-

nomènes analogues des Invertébrés qu'au point de vue purement quantitatif... Les phénomènes morbides proprement dits, comme la lésion ou la nécrose primaire, ainsi que les actes de réparation consécutifs à l'inflammation, n'appartiennent pas à cette dernière et ne doivent point être confondus avec elle ». (Metchnikoff.)

Les phénomènes de dilatation vasculaire et d'hyperhémie ne sont pas plus l'inflammation — dit avec raison Cantacuzène, — que les phénomènes congestifs qui accompagnent l'excrétion ovulaire ou qui préparent le coït, ne sont la fécondation.

Phagocytes, phagocytose et digestion. — Metchnikoff a nommé *phagocytes* les cellules capables, par leur activité propre, de saisir et d'incorporer des particules *solides* (il ne s'agit pas ici de la faculté d'absorber des substances dissoutes).

Il y a des phagocytes qui sont des cellules migratrices : par exemple les globules blancs du sang. Il y en a qui sont des cellules fixes : par exemple, nombre de cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, les cellules endothéliales de l'épiploon, les cellules de la névroglie. Il y en a qui, de cellules mobiles, deviennent à certain moment de leur existence des cellules fixes.

La propriété fondamentale des phagocytes est la digestion intracellulaire.

Les premières observations de Metchnikoff portaient sur la propriété de digestion intracellulaire dans l'épithélium intestinal d'un grand nombre de Turbellariés. La digestion est intracellulaire chez les Cœlentérés et chez les Spongiaires : c'est-à-dire que les particules nutritives, au lieu d'être digérées dans une cavité à l'aide des sucs déversés par les cellules digestives, subissent la digestion à l'intérieur même de ces cellules. Ce mode de digestion, les métazoaires l'ont hérité

des protozoaires. Originairement, toutes les cellules des métazoaires inférieurs sont capables de phagocyter : il y a des phagocytes endodermiques et ectodermiques ; puis la fonction n'est plus dévolue qu'à des cellules spécialisées, appartenant au mésoderme.

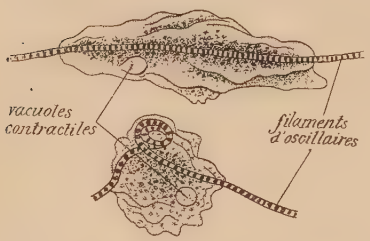

Fig. 51. — Une Amibe (*Amæba verrucosa*) englobant un filament d'Oscillaire. (D'après Rhumbler.)

Les cellules phagocytaires de l'homme sont les descendantes de cellules dont la fonction normale était la digestion intracellulaire, et par elles ce mode de digestion existe encore chez nous, à côté de la digestion extracellulaire qui se fait dans notre estomac et notre intestin.

La phagocytose est donc chez les êtres vivants une fonction très générale, dont la lutte contre les infections n'est qu'un cas particulier.

« Les phagocytes sont les cellules ayant le mieux conservé le type primitif, amiboïde. Ce sont les éléments du corps en général les moins différenciés, mais aussi les plus indépendants et les plus vivaces. Ils aident à constituer le jeune animal pendant la période embryonnaire. Lorsque les tissus commencent à s'user, lorsqu'arrive la vieillesse, les phagocytes dévorent les cellules vieillies qui ne peuvent plus se reconstituer, et se mettent à leur place. Le renouvellement des cellules et des tissus, qui se fait d'une façon lente et continue chez un grand nombre d'animaux, comme aussi la transformation brusque qui se fait pendant la métamorphose, sont l'œuvre des phagocytes ».

L'importance au point de vue médical de la pha-

gocytose pathologique, ne doit pas faire oublier qu'il existe une *phagocytose normale*. L'histolyse larvaire chez les Insectes; la destruction de la queue chez les têtards des Tuniciers; la dégénérescence des muscles de la queue chez les têtards des Batraciens; la destruction des fibres nerveuses à myéline dans la dégénérescence wallérienne; la régression des follicules ovariens; la fixation de l'œuf sur la muqueuse utérine; la destruction journalière des globules rouges du sang dans notre rate, sont des exemples de phagocytose normale.

Les phagocytes sont dirigés ou orientés dans le choix et l'appréhension des corps qu'ils ingèrent, par une sensibilité dont les manifestations sont désignées sous le nom de *chimiotaxie*.

On sait, depuis Pfeffer et Stahl, que les organismes cellulaires et les plasmodes sont attirés par certaines substances (chimiotaxie positive), repoussés par d'autres (chimiotaxie négative). Ils s'habituent à des substances qui les éloignaient et finissent par être attirés par elles. En introduisant sous la peau de grenouilles des tubes capillaires contenant des produits chimiques, des microbes et des produits de microbes, Massart et Ch. Bordet ont étudié systématiquement les actions de chimiotaxie. L'acide lactique, la glycérine, la bile, la guanine, repoussent les leucocytes; les cultures stérilisées des microbes saprophytes ou pathogènes les attirent. La chimiotaxie positive est comme l'appétit qui prépare la digestion intracellulaire. Tout n'est pas encore expliqué dans cette action à distance. La chimiotaxie est l'analogue des sensations des animaux supérieurs. Les sensations du plasmode obéissent, comme les nôtres, à la loi de Weber. La chimiotaxie est une sensibilité chimique.

Les phagocytes ont aussi une sorte de sensibilité tactile. Les leucocytes réagissent en prenant contact avec le corps excitant par la plus grande surface possible.

Dans la phagocytose défensive, lutte de l'organisme contre les parasites envahisseurs, il ne faut pas voir l'intervention de causes finales, mais simplement une fonction préparée par l'évolution et la sélection. « Ces animaux inférieurs, chez lesquels les cellules mobiles se dirigeaient au-devant de l'ennemi, l'englobaient et le détruisaient, survécurent, tandis que d'autres, chez lesquelles les phagocytes ne fonctionnaient point, devaient périr. Les caractères utiles, et entre autres ceux qui concernent la réaction inflammatoire, se sont fixés et transmis, sans intervention d'un but quelconque fixé d'avance. » (Metchnikoff.) Ainsi, chez les Invertébrés à téguments mous, les invasions microbiennes se faisant aisément, il y a eu sélection des appareils phagocytaires et perfectionnement des moyens défensifs. Chez les Invertébrés doués d'une protection naturelle, telle qu'un revêtement de chitine, les infections sont plus rares, mais les moyens de défense ne se sont pas trouvés dans de bonnes conditions pour s'exercer et se développer, et l'organisme succombe à l'infection. L'appareil phagocytaire est réduit chez les Insectes, et les champignons parasites ont beaucoup de peine à percer leur cuticule; mais lorsqu'ils y parviennent, l'insecte succombe (envahissement du coléoptère *Cleonus punctiventris* par l'*Isaria destructor*). Les vers nématodes, protégés par une épaisse cuticule, n'ont même pas de cellules mobiles.

Les phagocytes de l'homme sont les uns fixes, les autres mobiles. Fixes sont les grands mononucléaires, les cellules de Kuppfer dans le foie, certaines cellules endothéliales (cellules à poussière) des alvéoles pulmonaires et les myéloplaxes; les phagocytes mobiles sont les globules blancs ou leucocytes en général (à l'exception des petits lymphocytes) : polynucléaires, éosinophiles, grands mononucléaires du sang et des organes lymphatiques.

Metchnikoff a classé encore les phagocytes en *macrophages* et *microphages* : les premiers ont surtout pour fonction la résorption des cellules et débris de cellules ; ce sont les grands mononucléaires, les phagocytes fixes de la rate, du péritoine et des ganglions lymphatiques ; ils digèrent des globules sanguins et d'autres phagocytes. Les microphages sont les polynucléaires ; ils ont pour fonction principale la digestion des microbes. Il y a des exceptions ; dans certains cas les microphages résorbent les cellules (entre autres des globules rouges) ; dans certains cas les macrophages résorbent des microbes : les grands mononucléaires phagocytent les bacilles tuberculeux en formant la *cellule géante*, ainsi que les spirochètes de la fièvre récurrente et de la syphilis.

Fig. 52. — Différents leucocytes. — 1. Polynucléaire. — 2. Polynucléaire (microphage) ayant englobé des staphylocoques, *st*. — 3. Petit lymphocyte. — 4. Polynucléaire à grains éosinophiles. — 5. Grand mononucléaire = macrophage. — 6. Macrophage du péritoine d'un cobaye ; il a englobé des globules rouges du sang, *gs*. — 7. Macrophage du péritoine, englobant des polynucléaires (microphages, *pn*), et des globules sanguins, *gs*.

On a quelquefois prétendu que les phagocytes n'englobent que des microbes morts et non des microbes vivants et virulents : c'est une erreur sur laquelle il faudra revenir à propos de l'immunité. On voit sous le microscope, dans des phagocytes, des bacilles vivants et même mobiles ; et on obtient des cultures en ensemençant dans du bouillon des phagocytes bourrés de microbes : les leucocytes sont détruits et les microbes libérés se multiplient. Ils sont donc bien vivants encore, quoique déjà saisis par les phagocytes.

Les phagocytes sécrètent des ferments digestifs. Rossbach a constaté l'existence d'un ferment amylolytique dans les leucocytes des amygdales. Les glo-

bules du pus peuvent digérer de la fibrine et de la gélatine : ils sécrètent donc des ferments protéolytiques. Dans les cas d'atrophie aiguë des fibres musculaires, on observe la digestion progressive de ces fibres à l'intérieur des phagocytes. Les bacilles ou cellules phagocytés se déforment et avant de disparaître perdent leurs affinités pour les couleurs. C'est par des *endoenzymes* que les phagocytes digèrent les microbes dans les cas d'immunité.

La surface de la peau et surtout des muqueuses étant toujours assiégée par des microbes, il ne s'écoule pas un moment sans que quelque point de l'organisme soit en état de sub-inflammation. Les phagocytes opèrent d'une façon continue, à la surface des amygdales, de la muqueuse intestinale et des alvéoles pulmonaires.

La phagocytose joue un rôle éminent dans les infections chroniques, surtout dans la tuberculose. et la formation même du tubercule est une construction phagocytaire. Contre Baumgarten, qui soutenait que le tubercule est constitué par des cellules épithéliales, cellules *fixes* fournies par le tissu malade lui-même — poumon, foie, rein, — Metchnikoff et ses élèves ont prouvé que le tubercule est formé de cellules mésodermiques, *migratrices*, venues d'ailleurs sur le point infecté. Borrel, en suivant la formation du tubercule depuis le premier contact entre les globules blancs et les bacilles, a vu que dans les vaisseaux mêmes le bacille injecté est englobé par des polynucléaires ; ceux-ci succombent et dégénèrent (en 2-3 jours). Alors surviennent les macrophages qui se fusionnent en une sorte de petits plasmodes à plusieurs noyaux, caractéristiques de la lésion tuberculeuse : c'est ce que les anatomistes ont appelé *cellule géante*. Plus tard, le tubercule pourra se ramollir et il y aura un nouvel afflux de polynucléaires, attirés surtout par les bactéries d'infection secondaire.

Chez le spermophile, rongeur assez résistant à la tuberculose, les bacilles englobés perdent leurs propriétés de coloration, dégénèrent, se gonflent et finissent à l'état de corps jaunâtres, *qu'on n'observe jamais dans les cultures ni en dehors des cellules*, et qui ne peuvent être que des résidus de digestion phagocytaire. Chez un autre rongeur, la gerbille, on trouve, surtout dans les tubercules de la rate, à la place des bacilles, des corps assez amorphes, constitués de couches concentriques, incrustés de phosphate de chaux, et qu'on peut dissoudre avec un acide. L'observation de ces tubercules à des stades différents montre que les couches concentriques correspondent à des sécrétions du bacille, qui s'est défendu contre les phagocytes. Des formations analogues sont connues dans l'actinomycose (les *massues* ou *crosses* des granules). Il n'y a pas de différence essentielle entre la lutte du bacille tuberculeux contre la cellule géante, et la lutte des grégarines et des nématodes (larves de *Gordius* ou de *Rhabditis*) contre les phagocytes du lombric.

Fig. 53. — Cellule géante de la rate de la gerbille, dans laquelle on voit un bacille tuberculeux entouré de couches concentriques (Metchnikoff).

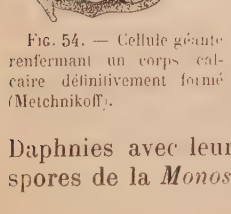

Fig. 54. — Cellule géante renfermant un corps calcaire définitivement formé (Metchnikoff).

L'inflammation se définit par la phagocytose. Le rôle des vaisseaux et des nerfs a son importance, mais il est accessoire. L'infection, l'inflammation, l'immunité, sont toutes en raccourci dans les exemples des Bipinnaires avec leur écharde entourée de cellules mobiles, et des Daphnies avec leurs globules en train de dévorer les spores de la *Monospora*.

CHAPITRE VII

LES PROTOZOAIRES PATHOGÈNES. LES VIRUS FILTRANTS.

Maladies à Protozoaires. La découverte de Laveran. Importance de la forme et du cycle évolutif. Protozoaires intra-cellulaires. Hérédité dans les maladies bactériennes et dans les maladies à protozoaires.

Maladies à microbes dits invisibles. L'ultramicroscope. La filtration. Divers types de virus filtrants. Microbes extrêmement fins décrits dans les maladies épithéliales à pustules. Lésions des cellules infectées.

LES PROTOZOAIRES PATHOGÈNES.

Le nom de Pasteur doit encore être inscrit en tête de ce chapitre. C'est une maladie à protozoaires que la pébrine des vers à soie, dont l'étude a mûri les idées sur les maladies microbiennes.

Les études sur le charbon, les travaux de Koch, la grande découverte de l'atténuation des virus, engagèrent la science nouvelle surtout dans la bactériologie; on avait un peu oublié les protozoaires lorsqu'en 1880 Laveran découvrit parmi eux le microbe du paludisme. Depuis cette époque, leur place dans la pathologie n'a cessé de grandir.

Les méthodes de recherche ne peuvent être tout à fait les mêmes qu'en bactériologie. Ils n'ont pas la même simplicité que les bactéries. Nous ne connaissons guère le bacille tuberculeux, le vibrion cholé-

rique, le streptocoque, que chacun sous une forme qui nous paraît unique, constante, fixe ; nous ne leur connaissons pas de cycle évolutif. La plupart des protozoaires pathogènes accomplissent dans leur existence un cycle dont les formes successives peuvent être très diverses, et le cycle s'accomplit non pas chez un seul, mais souvent chez deux hôtes différents. Les découvertes de Ross sur la « plasmodie » du paludisme offrent le meilleur exemple du travail qu'il a fallu pour reconstituer la biologie d'un parasite commun à l'homme et au moustique.

MALADIES A PROTOZOAIRES

Rhizopodes.

Amibes. . . .	Dysenterie amibienne et abcès du foie. Un infusoire cilié, le *Balantidium coli*, peut produire les mêmes désordres.

Hématozoaires [1].

Trypanosomes.	Maladie du sommeil (Trypanosomiase humaine). Trypanosomiases animales : nagana, surra, dourine, mal de Cadéras.
Leishmania. .	« Leishmanioses » : Kala-azar (le bouton d'Orient, bouton de Biskra, bouton d'Alep, etc., en sont des cas particuliers).
Piroplasmes. .	Piroplasmoses bovines à *Piroplasma bigeminum, P. parvum, P. mutans*) ; Piroplasmoses : canine, ovine, équine.
Plasmodies . .	Paludisme, avec ses variétés : tierce, quarte et estivo-automnale = tropicale.
Spirochètes. .	Fièvre récurrente (européenne, africaine, asiatique, américaine). Spirilloses des poules et des oies. Spirillose humaine = syphilis.

A mesure que l'on avançait dans l'étude de ces cycles, on était amené à établir des rapprochements

1. D'après les vues récentes de Hartmann, dérivées des idées de Schaudinn, on a le droit de ranger dans un même groupe naturel tous les hématozoaires mentionnés ici

entre des formes qui ne semblaient aucunement parentes. Les classifications reçues ont été plusieurs fois troublées parce qu'elles s'efforçaient d'exprimer les relations généalogiques entre des formes très diverses. Schaudinn a vu dans le cycle d'un même parasite des trypanosomes, des spirochètes et des formes amiboïdes. Il a fallu reconnaître une filiation entre des sporozoaires (hémosporidies) et des formes flagellées. Les affinités des spirilles et spirochètes ne sont pas encore déterminées sûrement. Ces questions, qui paraissaient avoir un intérêt zoologique et philosophique plutôt que médical, ont cependant fait irruption dans la médecine avec la découverte du microbe et des traitements de la syphilis. Les études sur les protozoaires pathogènes ont remué beaucoup d'idées.

FIG. 55. — Trypanosome de la maladie du sommeil (*Trypanosoma gambiense* : la dernière forme à droite est en voie de division.

L'étude des bactéries a pour méthode l'isolement, les cultures pures et les réactions biochimiques des germes, et les inoculations expérimentales. L'étude des fonctions (physiologie) a le pas sur l'étude des formes (morphologie). Avec les protozoaires, la morphologie reste au premier plan. Il ne s'agit plus de décrire une cellule, mais un cycle de formes cellulaires très dissemblables, avec les phases de reproduction tantôt sexuées, tantôt asexuées. On ne peut acquérir qu'à ce prix une certitude sur les modes de transmission de ces microbes, et des bases pour la médecine et l'hygiène. La culture n'a réussi que pour quelques espèces : Trypanosomes du rat, amibes en

cultures mixtes, piroplasmes, et elle ne rend pas autant de services que les cultures bactériennes. On n'a cultivé aucun protozoaire intracellulaire.

C'est la connaissance du cycle évolutif qui donne la clef des transmissions. Les modes les plus compliqués de transmission des bactéries sont encore très simples en comparaison des modes de transmission du paludisme et de la maladie du sommeil. Les transmetteurs vivants de certaines bactéries (la puce des rats, pour la peste), paraissent n'être que des vecteurs; ils ont à peu près l'importance d'une seringue ou d'une lancette. Le moustique est pour l'hématozoaire de Laveran plus qu'un vecteur, c'est un *second hôte*; en lui, en lui seulement, l'hématozoaire accomplit la phase sexuée de son cycle.

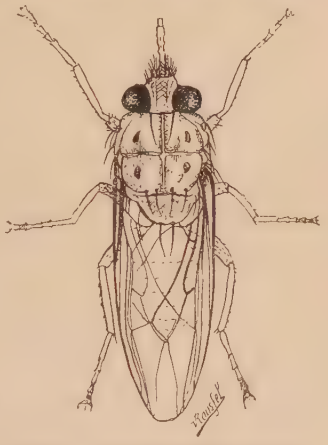

FIG. 56. - *Glossina palpalis*, mouche tsé-tsé qui transmet la maladie du sommeil.

On a cru d'abord que la mouche tsé-tsé qui inocule la maladie du sommeil (*glossina palpalis*), était un simple vecteur du virus, et ne restait infectante que pendant un petit nombre d'heures à la suite du moment où elle avait puisé le virus en piquant un corps malade. Les expériences récentes de Kleine, confirmées par Bruce, ont prouvé que la tsé-tsé est bien un second hôte. Elle est infectante 24-48 heures environ après le moment où elle a sucé du sang infecté; pendant une période de 17 jours environ, elle ne l'est plus; puis elle le redevient pour un laps de temps qui dure jusqu'à 60 jours. Le trypanosome

accomplit chez elle une évolution avec reproduction sexuée.

Le protoplasme des protozoaires paraît jouir de facultés d'adaptation et de variation plus étendues que le protoplasme des bactéries. C'est, biologiquement parlant, un long voyage, que celui qui amène l'hématozoaire de l'estomac d'un moustique dans le sang d'un homme. Aux phases et domiciles successifs correspondent des structures et des formes si différentes, qu'il faut avoir de bonnes preuves pour croire qu'il s'agit de la même espèce. Le *Leishmania donovani* du Kala-azar (maladie des Indes et de la Méditerranée) est, dans l'intestin d'une punaise, un Flagellé ; chez l'homme c'est un parasite intracellulaire dépourvu d'organes de locomotion. La dégradation causée par le parasitisme a aboli, chez de nombreuses formes, les traits de structure caractéristiques et ne permet dans beaucoup de cas qu'une classification provisoire.

Si ces faits de dégradation sont plus frappants dans le monde des protozoaires, c'est justement parce que nous connaissons d'autre part des cycles complets. Nous avons vu que les Bactéries, avec leur simplicité apparente, sont peut-être le terme final de dégradations qui cachent les origines, dont nous retrouvons à peine quelques vestiges.

Les Protozoaires peuvent nuire à leur hôte par des actions mécaniques et par des actions chimiques : l'*Entamœba histolytica* détruit ou déchausse des cellules de l'épithélium intestinal et supprime sur certains points l'imperméabilité de la muqueuse saine. Le *Myxobolus Pfeifferi* détermine l'atrophie des fibres musculaires. La *Lentospora* détruit les os et les cartilages chez la truite.

Quant aux toxines des protozoaires, elles sont mal connues. Si elles existent, elles sont difficiles à isoler et à mettre en évidence. La *sarcocystine* de Laveran et

Mesnil, qui tue le lapin, et le lapin seulement, est une toxine bien caractérisée. On n'a pu en isoler de semblable ni des cultures de Trypanosomes ni du sang d'animaux infectés de Trypanosomes. Du sang de paludéen, filtré au moment de l'accès, n'est pas inoffensif pour un sujet neuf. Du sang infecté de *Tryp. gambiense*, filtré, a paru donner de la somnolence aux animaux d'expérience : mais il est difficile de dire ce qui revient au parasite et ce qui revient à l'hôte. Ce sont des recherches à poursuivre; il n'y a pas de raison de croire d'avance qu'il n'existe pas des toxines et des endotoxines des protozoaires pathogènes.

L'hérédité des maladies à protozoaires. — Les protozoaires sont souvent des parasites intracellulaires.

Les bactéries aussi peuvent habiter dans les cellules; par exemple le bacille lépreux, le bacille du rouget, le bacille tuberculeux. Mais dans ces cas c'est la cellule qui a englobé la bactérie, et c'est une cellule mésodermique ou phagocytaire; le microbe a été pris; jamais une bactérie ne pénètre de son mouvement propre dans une cellule vivante. Au contraire, de nombreux protozoaires ont dans leur cycle une forme mobile, amiboïde ou flagellée, grâce à laquelle ils peuvent pénétrer spontanément dans une cellule de l'hôte.

Le fait est d'une importance capitale au point de vue de l'hérédité.

Quand le petit d'une mère charbonneuse naît avec le charbon, on pourrait croire que la maladie est héréditaire; en réalité c'est une contagion ou une transmission à courte distance; le filtre formé par le placenta a été lésé (exp. de Chamberland). On ne croit plus aujourd'hui à l'hérédité de la tuberculose : ce qui est hérité c'est tout au plus le terrain physiologique (encore est-ce là une notion vague et incertaine) ou les conditions de vie sur lesquelles pousse

le bacille, qui se trouve partout. Il n'y a d'infection héréditaire au sens strict que si l'œuf est parasité (chez les vertébrés, du fait de l'ovule, ou du spermatozoïde, ou de l'un et de l'autre); alors la maladie est vraiment congénitale. On n'a pas d'exemple cer-

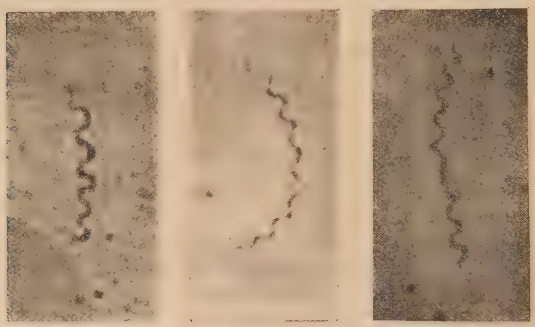

Fig. 57. — Spirochète de Schaudinn dans le foie d'un hérédo-syphilitique (D'après une micro-photographie. Grossissement de 3000.)

tain de ce fait dans les maladies bactériennes et c'est pourquoi la notion d'hérédité y a perdu tant de terrain.

Justement parce qu'ils peuvent pénétrer dans les cellules, les protozoaires parasitent souvent l'ovule, et réalisent des infections héréditaires. Le premier exemple bien démontré d'infection héréditaire a été celui de la pébrine des vers à soie, que les travaux de Pasteur ont rendue si célèbre. On a constaté au microscope la présence du germe dans l'œuf, et on a reconnu que les œufs parasités pouvaient donner des chenilles qui étaient le point de départ de l'infection de l'année suivante. En général, il n'y a dans cet exemple une hérédité que d'une génération, car les vers infectés dès l'œuf dépassent rarement la vie larvaire ; ce sont d'autres vers contaminés assez tard

au stade chenille qui arrivent, après plus ou moins de vicissitudes, à l'état adulte et produisent les œufs contaminés.

Eckhardt a trouvé des coccidies (*Coccidium tenellum*) dans le blanc d'œufs de poules. Ces germes déterminent selon lui une infection précoce des poussins, qui succomberaient assez vite.

Les vertébrés supérieurs sont intéressés de deux façons par l'hérédité des maladies à protozoaires : ou bien elle se réalise sur eux-mêmes ; ou bien elle est la condition de l'état d'infection d'un invertébré qui leur transmet la maladie. Ainsi la piroplasmose à *Piroplasma bigeminum* est transmise de bœuf à bœuf par une tique (*Rhipicephalus annulatus*) ; or ce n'est pas la même tique qui porte le piroplasme d'un bœuf à l'autre. Une tique s'infecte sur un bœuf infecté, et c'est la fille de cette tique qui inoculera le bœuf sain. L'hérédité du germe chez l'insecte transmetteur assure la propagation de la maladie chez les vertébrés.

Fig. 58. — Le spirochète de la syphilis ; figures de division longitudinale.

L'hérédité est vraisemblable dans les autres maladies de vertébrés qui sont transmises par des tiques, par exemple la spirillose des poules, la Tick fever et la fièvre récurrente : R. Koch a vu le spirochète de la fièvre récurrente africaine dans l'œuf de la tique transmetteuse (*Ornithodorus moubata*). Chez les poules infectées par le spirochète de Marchoux et Salimbeni, le parasite peut pénétrer dans l'œuf, particulièrement

dans le vitellus : dans ce dernier cas, l'hérédité pourrait se faire de vertébré à vertébré.

L'hygiène doit tenir compte de ces faits : pour supprimer un parasite, il ne suffit pas de le supprimer chez le vertébré ; il faut faire disparaître aussi l'hôte invertébré, qui est capable de transmettre le parasite à ses descendants, l'œuf de l'insecte infecté conservant la maladie dans la nature à peu près comme la spore conserve le charbon.

Schaudinn considérait comme un protozoaire le spirochète qu'il a découvert dans la syphilis ; et les cliniciens considèrent la syphilis comme une maladie héréditaire. Le cas des enfants venant au monde avec la syphilis ne prouve pas par lui-même une hérédité au sens strict, par l'infection de l'œuf : le spirochète, très mobile, peut se transmettre de la mère au fœtus grâce à quelque lésion du placenta. La syphilis *congénitale* n'est pas forcément la syphilis *conceptionnelle*. Mais d'après certaines observations l'hérédité vraie est très probable. Le spirochète a la propriété de pénétrer spontanément dans des cellules ; de plus, il a une prédilection pour les cellules épithéliales ; en outre, si nous n'avons pas d'observation indubitable sur sa présence dans les spermatozoïdes, on l'a vu dans les canaux spermatiques, en rapport intime avec les éléments épithéliaux (chez des garçons hérédo-syphilitiques) ; on l'a vu dans le protoplasme même des ovocytes (Levaditi et Sauvage), chez des enfants du sexe féminin. Les ovules infectés, chez la femme, sont-ils fécondables, et, fécondés, peuvent-ils évoluer normalement ? C'est possible, du moins d'après les faits cliniques et par analogie avec la tique *Ornithodorus*, dont les œufs infectés de spirilles donnent naissance à des larves qui, devenues adultes, seront elles-mêmes infectantes.

En somme, nous savons par les expériences de Finger et Landsteiner que la sécrétion séminale

totale du syphilitique adulte peut être infectante, et nous savons que chez l'hérédo-syphilitique du sexe masculin le parasite se développe dans la glande séminale au contact des éléments épithéliaux. Mais on n'a pas encore vu un spirochète *dans* un spermatozoïde d'adulte. Chez la femme, la transmission par la circulation générale et par la voie sanguine ou placentaire ne fait pas de doute; et, de plus, on a vu des spirochètes à l'intérieur des ovocytes chez les hérédo-syphilitiques; on ne sait pas de façon absolument certaine si et comment un spirochète passe de la circulation générale de la femme ou du sperme de l'homme dans un ovule qui, fécondé, donnera un embryon infecté d'emblée, et dont la vie sera arrêtée plus ou moins tôt par l'infection. Mais l'ensemble des faits connus équivaut presque à une démonstration de l'hérédité vraie.

Maladie à protozoaire, maladie héréditaire : ces deux termes sont aujourd'hui si bien liés dans notre esprit, que la nature protozoaire du spirochète est alléguée pour soutenir l'hérédité de la syphilis, et que l'hérédité de la syphilis est donnée comme argument en faveur de la nature protozoaire du spirochète : il y a à la base de ce raisonnement un peu complaisant des faits certains.

Des analogies frappantes entre la syphilis, infection à spirochètes, et la maladie du sommeil, infection à trypanosomes, permettent de croire que le spirochète de Schaudinn est un protozoaire. Parmi les complications plus ou moins lointaines de la syphilis, on connaît le tabes et la paralysie générale. Or, on connaît aussi un tabes chez des chiens infectés de trypanosomes (expériences de Spielmeyer), et il existe une paralysie générale, avec tous les stigmates mentaux, chez des hommes atteints de maladie du sommeil (G. Martin et Ringenbach).

Il y a sans doute plus de maladies à protozoaires

que nous ne croyons encore ; et des protozoaires peuvent fort bien être la cause de ces infections dont la nature nous échappe : fièvre jaune, peste bovine et peste des chevaux du Transvaal... La fièvre jaune, notamment, est transmise par un moustique (*Stegomyia fasciata*), qui ne transmet le virus qu'à partir du douzième jour après qu'il s'est lui-même infecté. L'homme piqué traverse d'abord une période de prostration qui dure de trois à cinq jours ; à ce moment, son sang devient infectieux pour le moustique, mais seulement pendant une période de trois jours : ces faits indiquent un cycle chez le moustique, et chez l'homme une succession de formes différentes (comparez le paludisme) qui apparaissent et disparaissent dans le sang. Ces formes sont inconnues, elles doivent être extrêmement petites.

Au point de l'immunité les maladies à protozoaires ont aussi une autre physionomie que les infections bactériennes.

LES VIRUS FILTRANTS.

Les microbes que nous étudions au microscope sont inégaux en dimensions. Le *Bacillus Butschlii*, dont nous avons parlé à propos du noyau des bactéries, est un colosse en comparaison de la bactérie du choléra des poules, du *Micrococcus parvulus* de Veillon, ou même du petit bacille trouvé dans la grippe par Pfeiffer. Il existe très probablement des microorganismes plus petits encore. Nos meilleurs microscopes ne permettent pas de distinguer un corpuscule dont l'épaisseur est moindre que 0,1 μ. Les microbes plus petits que 0,1 μ sont donc invisibles au microscope ordinaire ; ils sont *ultra-microscopiques*. Comme il y a bien des maladies dont le microbe nous reste inconnu, nous sommes tentés de leur assigner pour agents des microbes ultra-microscopiques. Dès 1884, Pasteur

disait que le virus rabique est trop petit pour que nous puissions le voir.

L'étude des tout petits microbes n'a commencé qu'en 1898, avec une expérience de Löffler et Frosch sur le virus de la fièvre aphteuse, — que nous n'avons pas encore vu. De la sérosité d'aphte (où l'on ne voit aucun microbe) étendue d'eau, et filtrée sur une bougie filtrante en porcelaine (semblable à celles des filtres Chamberland), donne un liquide parfaitement limpide et exempt de microbes visibles, qui inoculera la maladie à un animal neuf : c'est le premier exemple d'un virus qui passe à travers les filtres, ou, comme on dit couramment, d'un virus filtrant.

Depuis 1898, on a prouvé, par des expériences de filtration, l'existence de virus filtrants dans une vingtaine de maladies, dont les principales sont la fièvre aphteuse, la péripneumonie bovine, la fièvre jaune, la peste des porcs, la peste bovine, la variole et la rage.

L'étude de ces virus est encore peu avancée. Un seul, celui de la péripneumonie des bovidés, a été vu (sa forme prête d'ailleurs à discussion), obtenu en cultures pures et manié à la façon des bactéries ordinaires. Dans la vaccine, la variole, la clavelée, la rage, le trachome, le molluscum, on a décrit des microbes, mais ils sont encore hypothétiques, la preuve n'est pas faite.

L'expression de microbes *invisibles*, employée d'abord pour désigner ces petits microbes, a été abandonnée comme inexacte ; on a parlé des microbes dits invisibles, puis des virus filtrants. Les microbes invisibles sont des microbes qu'on n'a pas encore vus. On pouvait classer parmi eux le virus syphilitique jusqu'au jour où Schaudinn a découvert le spirochète. L'exemple classique de la péripneumonie démontre qu'un microbe peut passer à travers un filtre de porcelaine sans être invisible. On a trouvé dans les eaux

de petits vibrions et même de petits protozoaires (le *Micromonas Mesnili* de Borrel) qui filtrent et que l'on peut très bien voir. Un microbe filtrant n'est pas nécessairement un microbe invisible.

Le terme de microbes ultra-microscopiques est le plus juste, parce que beaucoup de ces microorganismes, trop petits pour être vus au microscope, peuvent être observés à l'ultra-microscope. Tout le monde a entendu parler de ce perfectionnement qui consiste à examiner l'objet, non plus éclairé par derrière et vu par transparence, mais éclairé latéralement de façon à apparaître comme un point ou un trait brillant sur un fond obscur. Quand il s'agit d'observer des microbes très visibles, l'ultra-microscope n'est pas l'instrument de choix pour en étudier la structure; une préparation bien colorée garde ses avantages. L'ultra-microscope a permis surtout à la bactériologie médicale des économies de temps et de peine, en rendant plus rapide la constatation de la présence des microbes, par exemple de trypanosomes rares dans le sang, ou des spirochètes dans le suc d'une lésion soupçonnée d'être syphilitique : et ce sont là des microbes bien visibles.

Les virus ultra-microscopiques sont-ils même toujours des microbes? Ne s'agit-il pas, au moins dans certains cas (comme Beijerinck l'a admis pour la mosaïque du tabac) d'un contage fluide et vivant, littéralement invisible? On a émis cette hypothèse des « virus solubles » : mais jusqu'ici on n'en a pu donner aucune preuve positive.

L'opération essentielle qui définit les virus ultra-microscopiques, c'est la filtration; elle est la méthode courante d'isolement. On fait passer sur un filtre un liquide contenant le virus, par exemple de la pulpe vaccinale délayée dans de l'eau; on recueille un filtrat qui est virulent et à partir duquel on fait des essais de culture. Les filtres dont on se sert sont bien

connus; la plupart sont des bougies creuses comme celles qui servent à filtrer l'eau de boisson; elles sont en porcelaine (filtre Chamberland), en terre d'infusoires (filtre Berkefeld), en amiante, en charbon, en plâtre, etc.

Ces filtres ne sont pas, vis-à-vis des microbes, comme un tamis avec lequel on trierait des graines de grosseur inégale, ou comme ces toiles métalliques avec lesquelles on sépare des sables de différentes grosseurs. Il ne faudrait pas se figurer que les gros microbes soient retenus parce qu'ils sont plus gros que les mailles, tandis que les petits microbes passent à l'aise comme le petit poisson à travers les mailles trop larges d'un filet. Même les bactéries de grosseur moyenne, comme les vibrions du choléra, sont plus petites que les pores de nos filtres, et leur taille leur permettrait, selon la comparaison de Duclaux, de passer sans se frotter aux parois, comme un train dans un tunnel; ce qui les retient, c'est qu'elles sont arrêtées et appliquées à la paroi par des forces capillaires.

La filtration n'est pas une opération simplement mécanique; des causes variées agissent : quantité du virus, mobilité du microbe, pression sous laquelle on filtre, taux de la dilution, nature du liquide, qui est plus ou moins albumineux, température, durée de l'opération, texture du filtre. Tous ces facteurs doivent être notés dans les expériences. On fait d'ordinaire plusieurs filtrations l'une après l'autre, les premières, plus grossières et plus rapides, préparent la dernière en débarrassant la dilution des corpuscules qui obstrueraient les pores. On cherche surtout à éviter les substances albuminoïdes qui colmatent les filtres. En y mettant le temps, on ferait passer des microbes qui ne sont pas communément des microbes « filtrants », et ce ne serait plus une filtration, mais une culture qui se propagerait par continuité d'un côté à l'autre du filtre : c'est ce qui peut arriver dans les

filtres à eau mal entretenus. Bactériologiquement parlant. ils ne filtrent plus rien du tout : ils entretiennent au contraire dans l'eau de boisson une culture du microbe dont on prétendait se garder.

La filtration peut établir qu'il existe dans une infection un tout petit microbe; elle ne renseigne pas sur sa nature. Heureusement, les travaux de Jenner et de Pasteur ont prouvé qu'on peut étudier un virus sans le voir. On peut le purifier (justement à l'aide des filtres), l'inoculer, déterminer sa résistance aux agents physiques et chimiques (chaleur, antiseptiques, etc.) et les conditions de conservation et d'atténuation. C'est ce qui a été fait pour les virus énumérés en tête de ce chapitre. On a trouvé des procédés d'immunisation contre quelques-uns de ces virus qu'on ne connaît pas : paradoxe avec lequel nous ont familiarisés la vaccination de Jenner et le traitement antirabique de Pasteur.

Dire qu'un virus est *filtrant*, c'est en donner une définition extérieure, assez grossière; il y a certainement dans ce groupe des microbes très divers; les uns peuvent être des bactéries, les autres des protozoaires. Borrel a décrit un protozoaire qui passait à travers les filtres; dans le cycle évolutif de l'*Hæmamæba ziemanni* de la chevêche, Schaudinn a décrit des formes mobiles plus petites que le microbe de la péripneumonie; il est admis que le protozoaire le plus visible peut avoir des stades ultra-microscopiques.

On peut dès maintenant distinguer parmi les maladies à virus filtrants plusieurs catégories :

1° Le cas de la péripneumonie des bovidés : on a filtré, cultivé et enfin on a *vu* le microbe. Il semblait qu'on fût à l'aise pour le définir. On affirma d'abord que c'était une bactérie : des cocci extrêmement petits, que l'on voyait au microscope ordinaire, non par unités, mais par amas assez informes. Récemment,

Bordet, dans des cultures sur un milieu spécial, a décrit des formes semblables à des spirochètes. Borrel, à l'aide de techniques différentes, a discuté les images vues par Bordet et conclu qu'il ne s'agit pas d'un spirochète, mais d'un type nouveau, peut-être intermédiaire entre les protozoaires et les bactéries, et que nous ne pouvons encore définir avec certitude.

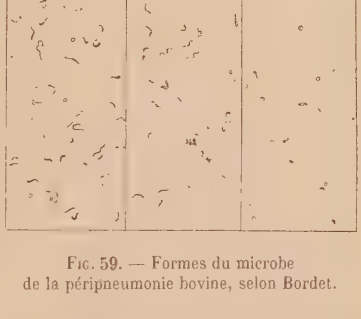

Fig. 59. — Formes du microbe de la péripneumonie bovine, selon Bordet.

2° Il y a le cas des infections sanguines, ou septicémies, telles que la *horse-sickness* et la fièvre malarique catarrhale des moutons (que l'on a étudiées surtout au Transvaal ; la fièvre jaune, la peste bovine,

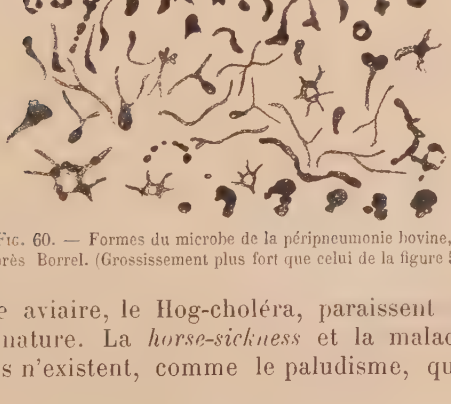

Fig. 60. — Formes du microbe de la péripneumonie bovine, d'après Borrel. (Grossissement plus fort que celui de la figure 59.)

la peste aviaire, le Hog-choléra, paraissent être de même nature. La *horse-sickness* et la maladie des moutons n'existent, comme le paludisme, que dans

les localités où vivent des moustiques déterminés ; et, comme le paludisme, on les avait appelées jadis maladies miasmatiques. Les chevaux ne prennent pas la horse-sickness même lorsqu'ils se trouvent dans les conditions de climat et d'altitude réputées dangereuses, pourvu qu'ils soient isolés des moustiques au moyen de grillages. La *Heart-water* des ruminants est transmise par une tique (*bont tick* = *Amblyomma hebraeum*). La fièvre jaune est inoculée par un moustique, le *Stegomyia fasciata*. Ces maladies ont des allures d'infections à protozoaires. Par certains procédés d'immunisation qui leur sont communs, la horse-sickness, la peste bovine, le hog-choléra prennent des traits de ressemblance.

3° Il y a le cas des maladies à localisations et lésions épithéliales : variole et vaccine, clavelée des moutons, fièvre aphteuse, molluscum des oiseaux et de l'homme. La scarlatine, la jaunisse des vers à soie, le trachome ou conjonctivite granuleuse sont peut-être à classer dans ce groupe.

Le type de ces infections, c'est la vaccine ou la variole ; la lésion caractéristique est la pustule ; la pustule est un système de cellules épithéliales qui renferment le virus et forment un foyer de culture *in vivo*. Les cellules qui composent cette petite tumeur n'ont plus la structure normale de la cellule épidermique ou malpighienne ; elles sont devenues globuleuses, volumineuses, « hydropiques » ; le noyau s'est altéré ; il est gonflé et parfois disloqué ; à côté du noyau apparaît une masse de substance anormale qu'on a appelée « inclusion cellulaire ».

Cette masse a été longtemps prise pour un parasite, pour un stade visible d'un protozoaire qui posséderait d'autres stades très petits ou ultramicroscopiques. Aujourd'hui on sait qu'il s'agit de déformations du noyau, qui apparaissent après que la cellule a été envahie par le virus. Elles sont le stig-

mate imprimé par la présence d'un virus intracellulaire, peut-être même intranucléaire.

Ces stigmates ont été décrits avec des aspects et sous des noms différents dans la variole, dans la vaccine (corps de Guarnieri), dans la rage (corps de Negri), dans le *molluscum* (signalés déjà par Virchow), dans le trachome, dans la jaunisse des vers à soie. Les analogies de ces infections ne sont pas douteuses.

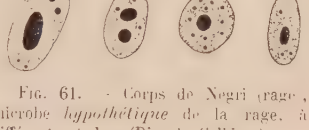

Fig. 61. — Corps de Negri (rage, microbe *hypothétique* de la rage, à différents stades. (D'après Calkins.)

Borrel a découvert, dans les cellules des lésions de *molluscum contagiosum*, des corpuscules très petits, bien égaux en dimensions, distincts du noyau, du protoplasma et de la chromidie, assez petits pour traverser les filtres, assez abondants et assez résistants aux influences physiques (température, dessiccation) pour qu'on s'explique la puissance de contagion de ces maladies. C'est peut-être — il faut faire des réserves puisqu'on n'a pu réussir encore des cultures — le type du microbe tant cherché dans les varioles et dans la conjonctivite granuleuse.

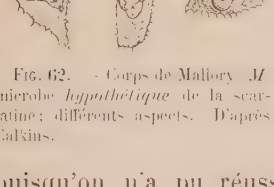

Fig. 62. — Corps de Mallory (M) microbe *hypothétique* de la scarlatine; différents aspects. D'après Calkins.

Ce qui est certain, c'est qu'il existe des bactéries et des protozoaires ultramicroscopiques, assez petits pour franchir les pores des filtres d'amiante, de porcelaine, de plâtre ou de terre d'infusoires. De belles découvertes sont à faire dans ce domaine, ouvert il y a douze ans par les études sur la fièvre aphteuse et la péripneumonie.

La curiosité des chercheurs ne doit pas être accaparée par les maladies de l'homme et des animaux.

Pourquoi n'y aurait-il pas des microbes « invisibles » ailleurs, dans les fermentations qui s'accomplissent partout dans la nature ? Pourquoi n'auraient-ils pas aussi leur rôle dans l'évolution des plantes ? Les microbes ultramicroscopiques ont pu causer des variations et des mutations chez les végétaux, au même titre que les traumatismes et les mutilations opérées par des insectes. La microbiologie apportera ici encore son appui à la doctrine du transformisme.

CHAPITRE VIII

LES TOXINES

TOXINES MICROBIENNES ET VÉGÉTALES. — ENDOTOXINES

Toxines microbiennes et végétales. Définition. Toxines solubles. Caractères. Toxines et diastases : ressemblances et différences. Incubation. Pénétration dans l'organisme. Fixation élective. Expérience de Wassermann. Toxines végétales : ricine, abrine, crotine. Production d'antitoxines.

Endotoxines. Définition. Toxicité des corps microbiens. Toxine et endotoxine du vibrion cholérique. Existe-t-il des antiendotoxines? Importance des inoculations intra-veineuses.

TOXINES MICROBIENNES ET VÉGÉTALES

Les toxines nous sont connues comme propriétés, non comme substances. Ce sont des propriétés de certains bouillons de culture, ou des propriétés de corps et extraits de corps de microbes. Leur nature et leur composition chimique exactes nous sont inconnues. Elles sont attachées à des substances albuminoïdes, et la chimie des albuminoïdes est encore peu avancée.

La science des toxines est donc encore plus physiologique que chimique. Sa méthode est par excellence l'expérimentation sur le vivant. On a pu introduire dans les observations un élément quantitatif en mesurant des temps d'incubation, des températures, la grandeur de phénomènes locaux tels que les œdèmes, la durée de l'intoxication. On a pu dans certains cas transporter les expériences du corps

de l'animal dans des tubes de verre et mesurer — par des graduations — des phénomènes très faciles à percevoir, comme la dissolution des globules rouges du sang (hémolyse).

Les découvertes utiles sont souvent plus instinctives que rationnelles. Si le progrès s'était accompli avec logique, on aurait eu d'abord l'idée des anticorps en général, et on en aurait déduit l'existence des antitoxines. C'est au contraire la découverte d'une antitoxine particulière qui a conduit à l'étude générale des anticorps.

En médecine expérimentale, la grande affaire n'est pas de construire des systèmes d'idées, c'est-à-dire de philosopher, mais bien de chercher, avec patience, tâtonnements et recommencements. L'avantage est aux fureteurs et aux intuitifs sur les raisonneurs.

On trouve à l'origine des recherches sur les toxines, une expérience de Pasteur : le filtrat d'une culture de la bactérie du choléra des poules reproduisait chez la poule des symptômes de l'infection, en l'absence de microbes.

On pensa au début que les toxines de microbes appartenaient à cette catégorie de substances alcaloïdes, les *ptomaïnes*, trouvées par Selmi dans les cadavres, dans certains mollusques, dans des cultures microbiennes (par exemple la muscarine, la neurine...). Les microbes peuvent en effet produire dans les cultures des poisons de ce genre (Brieger), mais ces poisons ne produisent pas une intoxication *spécifique* comme celle qu'on observe dans une maladie déterminée, par exemple le tétanos. Plus tard, lorsqu'on eut observé que des microbes tués par la chaleur ne sont pas inoffensifs, et, inoculés, produisent une suppuration locale, on chercha à isoler ces poisons en faisant des extraits albuminoïdes des corps microbiens : mais les *protéines* bactériennes de H. Buchner ne sont pas non plus des poisons spéci-

fiques de bactéries très diverses. On peut extraire à peu près les mêmes. Ce sont des excrétions ou des résidus de nutrition des bactéries, que l'on trouve surtout dans les vieilles cultures.

Exclusion faite de ces alcaloïdes et de ces protéines, voici les substances que l'on étudie sous le nom de toxines :

1° *Les toxines solubles.* — Le type est la toxine diphtérique ou la toxine tétanique. Ce sont des sécrétions de cellules bactériennes comme le suc pancréatique est une excrétion des cellules de la glande.

2° *Les endotoxines.* — Exemples : toxine typhique, toxine pesteuse. Ce sont des poisons qui restent adhérents au protoplasma cellulaire et ne se répandent que peu ou pas dans les bouillons de culture. Il faut détruire la cellule pour libérer le poison. On se le représente sur l'exemple de la zymase de Ed. Buchner, que l'on ne peut extraire de la cellule de levure que par le broyage et la presse.

3° Il faut faire une place à part au poison du bacille tuberculeux (tuberculine) et à celui du bacille morveux (malléine); il s'en diffuse dans le bouillon de culture, mais il en reste dans la substance du microbe : ainsi les corps de bacilles tuberculeux sont une bonne tuberculine.

En même temps que les toxines spécifiques, les cultures peuvent renfermer les poisons non spécifiques (protéines de Buchner).

Toxines solubles. — On connaît les toxines diphtérique, tétanique et botulique (cette dernière est produite par un bacille anaérobie qui végète dans les viandes). On les obtient en cultivant les bactéries au large contact de l'air (bacille diphtérique) ou dans du bouillon à l'abri de l'oxygène (bacille tétanique). Le liquide est débarrassé de microbes par filtration sur des bougies de porcelaine. On sélectionne les races

de bacilles qui donnent les meilleures toxines. Il faut avoir de bonnes toxines pour obtenir de bonnes antitoxines.

Caractères des toxines solubles. — Les toxines solubles possèdent des caractères bien nets; une stricte spécificité : les symptômes déterminés par la toxine diphthérique sont tout à fait distincts des symptômes tétaniques; elles sont spécifiques en un autre sens : leur action n'est pas la même sur les diverses espèces animales : la poule ne réagit pas à la toxine tétanique comme la souris et l'homme; — une grande activité : un bon filtrat de culture tétanique tue la souris au cent millième de millimètre cube. La toxine diphthérique tue encore un cobaye de 250 grammes à la dose de quatre millièmes de centimètre cube[1]; la toxine botulique, au millième de centimètre cube (il s'agit ici d'inoculations sous-cutanées). — Les toxines sont solubles dans l'eau et dans la glycérine. Elles peuvent être précipitées de leurs solutions parce qu'elles adhèrent aux précipités et aux coagulums : la précipitation est un procédé de purification. Elles sont fragiles ou « labiles » : la chaleur, la lumière, l'oxygène les détruisent assez rapidement. Exposée une heure et demie à la température de 55°, la toxine tétanique a perdu ses propriétés

1. « 1cc de liquide actif évaporé dans le vide donne 0gr,01 de résidu sec. Si l'on défalque le poids de cendres et la portion insoluble dans l'alcool, qui n'a aucune action toxique, il reste un poids de 0gr,0004 de matière organique. Il est certain que la majeure partie de ces 4/10 de milligramme est formée de substances autres que le poison diphthérique. Cette dose si faible est cependant suffisante pour faire périr au moins huit cobayes de 600 grammes ou deux lapins de 3 kilos chacun. » (Roux et Yersin.) — 1cc de bon filtrat tétanique, desséché dans le vide, laisse 0gr,04 de résidu sec, sur quoi il y a 0gr,025 de matière organique. En admettant que tout ce poids représente de la toxine (ce qui est infiniment exagéré), la dose mortelle pour une souris serait = 0gr,000.000.25.

pathologiques : à 60° elle est détruite en 30 minutes : à 68° en 5 minutes. Les toxines adhérentes aux précipités desséchés sont plus résistantes : la toxine tétanique sèche est encore faiblement active après un chauffage de une heure à 80°, et même après 15 minutes à 120°. La lumière solaire rend inactive une solution tétanique en 15 à 18 heures. Additionnée d'une substance photodynamique (éosine à 1 p. 100), elle est « inactivée » en 6 heures à la lumière ; additionnée de 2,50 à 5 p. 100 d'éosine, elle est « inactivée » même à l'obscurité.

Comparaison entre les toxines et les diastases. — On ne connaît pas beaucoup plus la constitution chimique des diastases que celle des toxines. Lorsque l'on compare les toxines aux ferments solubles ou diastases, on note des analogies ; on ne donne pas, et pour cause, une définition chimique.

Comme les diastases, les toxines agissent à dose très faible, se dissolvent dans l'eau et dans la glycérine, sont affaiblies par la filtration, sont sensibles à l'action de l'oxygène, de la chaleur et de la lumière, aux changements de réaction et à divers agents chimiques qui les « empoisonnent » ou les détruisent. Roux et Yersin qui, dès leur travail de 1889, ont montré ces analogies, n'ont pas voulu y voir plus qu'une suggestion : « Il nous paraît ressortir que le poison diphtérique a beaucoup d'analogie avec les diastases, écrivaient-ils. Son activité est tout à fait comparable à celle de ces substances ou encore à celle des venins. Nous n'entendons pas dire cependant qu'il produit des phénomènes d'hydratation semblables à ceux que causent les diastases. Il n'intervertit point le sucre, ne digère point la fibrine. *Si nous le comparons aux diastases, c'est sans préjuger son action chimique et seulement pour rappeler quelques-unes de ses propriétés* ». Cette réserve est encore de mise.

La disparition de la propriété toxique par chauffage à 60° n'est pas nécessairement la *destruction* d'une diastase. Le chauffage modifie la réaction des liquides (surtout des liquides organiques) et coagule les matières albuminoïdes; la coagulation peut empêcher l'action de certaines substances ou propriétés sans les détruire. Les toxines ont un caractère que ne possèdent ni les poisons chimiques (par exemple la strychnine et le cyanure de potassium) ni les diastases. L'action de ces poisons chimiques est presque instantanée, et aussitôt que l'on introduit de la zymase dans un jus sucré, la fermentation commence. Les toxines injectées dans un organisme ne manifestent leurs effets qu'après une période silencieuse, d'inaction apparente, qu'on appelle temps d'*incubation*. En changeant la voie d'inoculation, en injectant dans une veine au lieu d'injecter sous la peau, en augmentant la dose, on peut abréger le temps d'incubation; on ne le réduit jamais à zéro. En outre, le temps *minimum* d'incubation varie avec l'espèce animale que l'on inocule.

Il est admis que le poison tétanique doit pour arriver aux centres nerveux cheminer le long des nerfs à partir de la périphérie, et dans une certaine mesure le temps d'incubation varie avec la longueur du trajet; mais même lorsqu'on réduit le trajet à zéro on ne supprime pas le temps d'incubation. Meyer et Ransom ont inoculé des chats directement dans les centres nerveux et constaté encore une incubation *minima* de 3 à 5 heures.

L'inéluctable incubation a donné à penser que la toxine des cultures n'est pas le poison qui tue l'animal : la toxine inoculée subirait dans le corps des transformations (fermentations ?) qui produiraient le poison vrai, dont l'action serait directe et immédiate. On aurait mis en évidence ce poison secondaire en inoculant aux souris des extraits d'organes d'animaux en état de tétanos. Mais ces expériences n'ont pas

donné des résultats constants et les symptômes produits différaient des purs symptômes tétaniques. On ne peut encore croire à l'existence de pro-toxines analogues aux pro-diastases telles que le pro-fibrinferment.

Les toxines agissent à des doses extrêmement faibles, comme les diastases, dont une quantité très petite peut déterminer la transformation chimique d'une très grande masse de substance. — Mais il y a des poisons-alcaloïdes qui agissent à dose très faible : un homme meurt quand il absorbe le cinq-millionième de son poids d'aconitine ou de digitaline. Une action exercée par des doses petites n'est pas nécessairement une action diastasique; elle peut être un phénomène chimique ordinaire : un catalyseur artificiel, comme le platine colloïdal, est « inactivé » par un milliardième d'acide cyanhydrique; une solution d'hydrate ferrique de Graham se montre dans certaines conditions sensible à la présence de 1/5.000.000e de ferrocyanure de potassium[1]. Enfin, les phénomènes déterminés par les toxines sont des phénomènes qui se passent chez des êtres vivants, et il n'en est que plus difficile de déterminer s'ils sont de nature diastasique ou s'ils sont dus à de simples réactions chimiques. Il est vrai que les toxines diphtérique et tétanique peuvent « tuer » 20 à 100 millions de fois leur poids d'animal vivant : mais ces chiffres ne doivent pas faire illusion : le rapport quantitatif est compliqué d'un élément qualitatif dont on ne saurait exagérer l'importance. Lorsqu'un cheval est tué par 1/80.000e de son poids de toxine tétanique, la toxine n'agit pas sur toute la masse du cheval : il suffit, pour qu'elle détermine la mort, qu'elle agisse sur le noyau bulbaire du pneumogastrique, et c'est à peine si ce groupe de cellules représente deux grammes de substance. La

1. J. Duclaux. *La chimie de la matière vivante*, chapitre X.

toxine diphtérique agira de même *électivement* sur un groupe de cellules dans le bulbe ou dans les ganglions du cœur. Dans un autre ordre de faits, la fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine du sang n'est pas un phénomène diastasique (elle arrête une fonction vitale diastasique de première importance) et le pouvoir toxique de l'oxyde de carbone par rapport au poids du corps est certainement supérieur à 100.000.

Pénétration dans l'organisme. — Pour parvenir aux cellules sensibles, les toxines ne suivent pas toujours le même trajet. Injectées sous la peau, elles passent dans la lymphe et dans le sang; injectées dans le sang, elles gagnent du temps puisque le passage par la lymphe est économisé. Portée dans le tube digestif, la toxine botulique garde son pouvoir; mais la toxine diphtérique et la toxine tétanique y sont inactives, même quand on avale beaucoup plus que la dose mortelle. Cette destruction ou neutralisation n'est pas attribuable à une action propre de l'épithélium intestinal, ni pour une notable part à l'influence des bactéries du tube digestif et de leurs fermentations, mais à l'action des ferments cellulaires de la digestion, pepsine et surtout suc pancréatique.

D'après les expériences de Meyer et Ransom, et de Marie et Morax, la toxine tétanique ne passe pas directement de la circulation aux centres nerveux : elle pénètre dans les nerfs périphériques par les terminaisons motrices et suit les nerfs pour arriver jusqu'aux centres. Les trois espèces de fibres, motrices, sensitives et sympathiques, sont aptes à la propager; le pouvoir conducteur du nerf est lié à l'intégrité du cylindre-axe. Par l'emploi de l'antitoxine on parvient à isoler sur des territoires et trajets définis l'action de la toxine. Des expériences de dissociation ont montré que l'antitoxine agit en neutralisant la toxine encore circulante, mais ne neutralise plus celle qui

est déjà absorbée par les troncs nerveux (lesquels n'absorbent pas l'antitoxine). Si chez certains animaux, l'homme et le cheval, le tétanos débute toujours par la contracture des muscles de la mâchoire, c'est que, même après une piqûre ou plaie localisée au bout d'un membre, il passe assez vite dans la circulation assez de toxine pour toucher les centres d'où dépend l'innervation de ces muscles.

Les cellules du système nerveux central sont sensibles à beaucoup de poisons, soit qu'ils arrivent par les filets nerveux, soit qu'ils arrivent avec le sang. Les poisons introduits directement dans les centres agissent à dose plus faible et produisent souvent d'autres symptômes que les poisons injectés sous la peau ou directement dans le sang. Le tétanos cérébral ressemble plus à une maladie mentale, à une espèce de délire, qu'aux contractures systématisées du tétanos qui suit une blessure d'un membre. Chez le rat qui a reçu de la toxine tétanique dans l'encéphale, « l'incubation est de quarante-huit heures à trois jours. Si l'expérimentateur n'avait pas la certitude qu'il a injecté du poison tétanique, jamais il ne reconnaîtrait le tétanos dans la maladie qu'il observe. Les manifestations psychiques dominent, le rat est inquiet, attentif; pris, sans cause apparente, de terreurs soudaines, il court follement autour de sa cage... Durant la crise, il semble obéir à une impulsion intérieure... et en le considérant on se demande si beaucoup d'affections psychiques ne sont pas produites, elles aussi, par la fixation sur certaines cellules nerveuses de toxines microbiennes élaborées à un moment donné dans l'intestin ou dans quelque autre partie du corps ». (Roux et Borrel)[1].

1. Chez le rat, 1/10 de centimètre cube de toxine diphtérique sous la peau ne produit même pas d'œdème local. Le rat qui reçoit cette dose dans le cerveau est bientôt atteint de paralysie totale. Il reste inerte pendant deux ou trois jours et succombe.

Fixation élective des toxines. — Pour qu'une toxine tue à dose infime, il faut qu'elle possède une affinité élective pour des cellules auxquelles est dévolue une fonction importante; il faut que la toxine introduite dans la circulation aille se fixer sur ces cellules et non sur d'autres. Ainsi, il faut qu'un noyau du bulbe attire à lui les quelques millièmes de milligramme de toxine tétanique introduits dans un corps humain. L'empoisonnement a pour condition cette *fixation* de la toxine, que l'on a depuis longtemps comparée à un phénomène de teinture.

Même dans le monde inorganique, et même parmi les substances d'origine animale ou végétale, *non vivantes*, on connaît de nombreux exemples de fixation d'une matière dissoute et plus diluée que ne le sont les toxines dans le sang. J'emprunte ceux qui suivent au livre déjà cité de J. Duclaux : Le sesquioxyde de fer précipité absorbe l'acide arsénique (et probablement aussi l'acide phosphorique) jusqu'à n'en laisser dans le liquide que moins de un milliardième (A. Gautier). Un écheveau de soie blanche plongé dans une solution d'éosine tellement étendue que l'œil ne perçoit aucune couleur, diluée environ au millionième, se teint en rose en quelques heures. La soie se charge de 1,3 p. 100 d'acide picrique dans une solution qui n'en contient que 0,006 p. 100. Le pouvoir absorbant augmente quand la dilution est encore plus étendue. Si nous passons à des cellules vivantes, une culture d'*Aspergillus niger*, sur 250 centimètres cubes de liquide contenant 1/2 milligramme, soit

— Un lapin de moins de 1.500 grammes supporte parfaitement 30 centigrammes d'un sel de morphine inoculé sous la peau; or 1 milligramme de chlorhydrate de morphine inoculé dans le cerveau cause à un lapin du même poids des accidents presque immédiats. Un cobaye tuberculeux succombe à une dose de tuberculine 200 fois plus petite par inoculation intra-cérébrale que par inoculation sous-cutanée.

1 500.000e de zinc, absorbe pratiquement la totalité de ce zinc (Javillier) : la proportion de zinc monte à 1/10.000e environ dans les cellules de l'*Aspergillus* et tombe à moins de 1 10.000.000e dans le liquide restant. Certaines plantes peuvent absorber le cuivre dans des solutions qui n'en contiennent que 1 p. 100.000.000. Des plantes marines telles que les varechs fixent en abondance l'iode et l'argent dont il n'existe que des traces dans l'eau de la mer.

C'est sur des fixations analogues qu'est fondée l'industrie de la teinture. Les tissus sont des fixateurs sensibles et électifs de matières colorantes. L'acide picrique, qui teint la peau, ne teint pas le coton. Les préparations des histologistes et des microbiologistes ont pour principe la fixation élective des couleurs sur les divers éléments anatomiques : le rouge de Magenta se fixe sur les noyaux, l'acide picrique sur le protoplasma, le carmin d'indigo sur les fibres conjonctives.

Ehrlich a fait remarquer que dans la jaunisse le rein et le foie se chargent de pigments biliaires tandis que le cerveau en reste indemne. Lorsque l'on fait manger à des souris certains dérivés de la paraphénylènediamine, on trouve ensuite, à l'autopsie, que la région centrale du diaphragme est teinte en brun plus intense que la circonférence, que les muscles des yeux, du larynx et de la langue se colorent beaucoup plus que d'autres : peut-être parce que ces muscles fonctionnent sans cesse, reçoivent plus de sang et sont le siège d'oxydations plus intenses. Le bleu de méthylène se fixe, chez le vivant, sur les fibres sensitives, sur les terminaisons des nerfs du goût et de l'odorat, sur les nerfs des muscles lisses et du cœur, sur certaines fibres des centres nerveux; il ne colore pas les terminaisons motrices des muscles striés, sauf ceux des yeux, du larynx et du diaphragme (Ehrlich).

La plupart des matières colorantes que fixent les cellules de l'écorce cérébrale sont aussi absorbées par des substances grasses : or, les cellules de l'écorce sont riches en *lipoïdes*, comme la cholestérine, la lécithine et la cérébrine. Les *colorants vitaux* sont solubles dans ces lipoïdes, tandis que les colorants non vitaux ne le sont pas. Les narcotiques, qui sont les poisons du cerveau, ont une activité proportionnelle à leur coefficient d'absorption par les lipoïdes, et cette activité et ce coefficient varient avec la température. Les antipyrétiques ont sans doute une action élective sur certaines cellules.

La fameuse expérience de Wassermann et Takaki a montré qu'une semblable absorption élective se fait entre la substance cérébrale des mammifères et la toxine tétanique, lorsqu'on mélange dans un verre à expérience de la substance grise du cerveau, broyée, et une dilution de toxine : au bout de quelque temps, le tissu a fixé la toxine et le liquide n'est plus toxique. Le cerveau des animaux à sang froid, par exemple lézard et tortue, ne fixe pas ou presque pas la toxine. Le cerveau de la grenouille ne fixe pas la toxine *in vitro* (et cependant la grenouille, placée dans une atmosphère assez chaude, est sensible à la toxine tétanique). Le pouvoir fixateur du cerveau paraît proportionnel à la teneur de la substance cérébrale en lipoïdes, et les lipoïdes sont en plus faible quantité dans le cerveau des animaux à sang froid. Le cerveau traité par l'éther (dissolvant des graisses) perd beaucoup de son pouvoir de fixation ; le cerveau bouilli ne fixe plus. Une macération de cerveau filtrée (purgée d'éléments cellulaires) ne fixe pas. La cholestérine, la lécithine, le carmin, substance grasse extraite de la cochenille, fixent la toxine ; chauffé à 60° en milieu humide, ou préalablement macéré en liqueur alcaline, le carmin ne la fixe plus.

La fixation des toxines sur les cellules sensibles est

une teinture ou coloration vitale, — un phénomène d'adhésion moléculaire.

Il n'y a pas dans l'expérience de Wassermann, comme on l'a cru d'abord, destruction ou neutralisation de la toxine par une antitoxine que les cellules cérébrales auraient élaborée. La fixation est modifiée lorsqu'on change les conditions physiques : le cerveau émulsionné dans l'eau salée physiologique (à 8 p. 1.000) fixe davantage que le cerveau émulsionné dans l'eau distillée, et dix fois moins que le cerveau émulsionné dans l'eau salée à 10 p. 100. Le cerveau abandonne plus ou moins vite et *restitue la toxine*, lorsqu'on le met à macérer dans l'eau, lorsqu'on le dessèche, lorsqu'on le soumet à l'action digestive de la papaïne; la toxine libérée possède toutes les propriétés biologiques qu'elle avait avant le contact intime avec la matière cérébrale. Cette observation est contraire à l'hypothèse d'un poison secondaire, élaboré par les cellules avec la toxine qu'elles ont reçue, et doué d'action immédiate sans incubation.

C'est parce qu'elle se fixe sur les cellules de l'organisme que la toxine injectée disparaît plus ou moins vite du sang de la circulation, alors qu'on ne la retrouve pas ou presque pas dans les excrétions. Chez le lapin, dix-sept heures après l'inoculation, on ne retrouve de la toxine libre ni dans le sang ni dans les organes, et il n'y en a jamais dans le sang au moment où éclate le tétanos (vers la quarante-huitième heure après une inoculation dans la veine. — A. Marie). Lorsque la toxine tétanique peut être fixée sur d'autres cellules que les cellules nerveuses, il est évident que celles-là détiennent au moins une partie de la toxine et protègent à la manière d'un écran les cellules nerveuses. Par exemple, le lapin est moins sensible au tétanos que la souris et le cobaye, parce que sa rate, en fixant de la toxine, protège son cerveau. Ce n'est donc pas la fixation en général qui explique la sensi-

bilité de tel animal, mais la fixation élective sur telles cellules déterminées dont le fonctionnement est indispensable à la vie, par exemple les cellules des noyaux du bulbe ou des ganglions sympathiques.

Les scorpions peuvent recevoir de très fortes doses de toxine tétanique sans en être malades : la toxine disparaît rapidement du sang et va se déposer dans le foie. Le caïman, réfractaire au tétanos, garde pendant plus d'un mois dans son sang la toxine qu'on lui injecte. La carpe, l'axolotl, la grenouille maintenue à basse température, ne prennent pas le tétanos et conservent intacte la toxine dans le sang pendant des mois. La tortue, qui ne devient tétanique ni à chaud ni à froid, garde pendant des mois dans son sang assez de toxine pour que ce sang puisse donner le tétanos à la souris. La poule, très peu sensible au tétanos, garde longtemps de la toxine dans son sang.

La grenouille, réfractaire au tétanos en hiver ou quand on la maintient à basse température, prend le tétanos en été ou lorsqu'on la réchauffe dans une étuve à 30° environ ; à cette température, le poison disparaît du sang et des organes beaucoup plus vite qu'à froid. On peut interrompre à volonté l'évolution de la maladie tétanique chez la grenouille réchauffée en la replaçant à basse température : on retarde les phénomènes d'un délai égal au temps de refroidissement; de nouveau réchauffée, la grenouille reprendra la maladie au point où elle l'avait interrompue. Chez la grenouille, la fixation et la sensibilité sont jusqu'à un certain point dissociées, car à froid il se fixe de la toxine sur des cellules sans que la maladie éclate.

Toxines végétales. — Les toxines bactériennes sont des toxines végétales, puisque les bactéries sont des végétaux microscopiques. Les toxines microbiennes ont leurs analogues chez des plantes supérieures : la *ricine*, que l'on extrait des graines du Ricin

commun; l'abrine, de l'*Abrus precatorius* ou jequirity; la crotine, du *Croton tiglium*.

La ricine inoculée sous la peau peut tuer un kilogramme de lapin à la dose de 0.1 milligramme; elle agglutine en amas et elle dissout les globules rouges du sang; l'agglutination est si forte qu'il faut agiter le tube à expérience pour percevoir l'hémolyse. La nature chimique de la ricine n'est pas exactement connue: il n'est pas absolument sûr que ce soit une substance albuminoïde (Jacoby). L'abrine est pour les globules rouges agglutinante et peu dissolvante. La crotine ne tue le lapin qu'à la dose de plusieurs centigrammes par kilogramme.

Toxines et antitoxines. — Il existe jusqu'ici une différence fondamentale entre les poisons de composition chimique connue, alcaloïdes et glucosides, et les toxines proprement dites. Les toxines seules donnent, chez l'animal qui en a reçu à doses ménagées, des antitoxines, — ces antitoxines que l'on utilise dans la sérothérapie. Il existe des antitoxines contre la ricine, l'abrine et la crotine. Il n'y en a pas contre la solanine et la saponine, qui sont des glucosides. Les glucosides, tout en étant capables de se fixer sur des cellules sensibles, ne donnent pas d'antiglucosides. On ne définit comme toxines que les poisons capables de donner des antitoxines.

LES ENDOTOXINES

Par opposition avec les toxines solubles, les endotoxines sont définies comme des poisons inclus dans le corps des microbes et ne s'en libérant pas spontanément dans les cultures. Tandis que les toxines sont des sécrétions de microbes vivants, les endotoxines, selon la définition stricte de R. Pfeiffer, ne sont mises en liberté que par la destruction du microbe. C'est le

protoplasma du microbe qui agit comme poison lorsqu'il est résorbé par un organisme.

Si l'on voulait rapprocher les endotoxines de quelque exemple bien connu, il faudrait les comparer avec la zymase de Buchner, ce ferment que la levure n'excrète pas ou presque pas, et qu'on n'en libère que par le broyage avec du sable suivi de l'action de la presse à plusieurs centaines d'atmosphères. Mais cette comparaison ne signifie pas que les endotoxines soient des diastases.

On a essayé d'obtenir des extraits bactériens par le procédé de Buchner. Cependant c'est par des méthodes plus simples qu'on obtient les endotoxines : Mac Fadyen broie les microbes à la température de l'air liquide ; d'autres soumettent des cultures à une macération tout en les agitant. Besredka prend des cultures jeunes, les dessèche et les reprend rapidement par l'eau salée.

Les endotoxines sont distinctes des protéines, qui sont à peu près les mêmes dans les diverses espèces de bactéries. Pour mériter leur nom de toxines, elles doivent être spécifiques et donner des antitoxines.

C'est chez le vibrion cholérique, le bacille de la peste, le bacille typhique, le bacille dysentérique, qu'on les a surtout cherchées et qu'on croit les avoir trouvées. Il faut employer cette expression dubitative, parce que leur définition, sinon leur existence, est contestée ; dans ce chapitre de la physiologie des microbes il y a des incertitudes et les faits observés ne s'accordent pas toujours.

Les endotoxines obtenues par divers expérimentateurs avec le même microbe ne se présentent pas avec des propriétés uniformes, surtout au point de vue de la dose toxique et de la résistance aux températures. Mais on sait bien que divers opérateurs n'obtiendront pas non plus des échantillons équivalents de toxine tétanique.

Entre les endotoxines que l'on a décrites avec les mêmes caractères généraux, il existe des différences qui n'existent pas entre la toxine diphtérique et la toxine tétanique : ainsi l'endotoxine pesteuse est détruite par la chaleur dès les environs de 75°, tandis que l'endotoxine typhique résiste à 127° (d'après Besredka). — Mais on connaît entre les toxines diphtérique et tétanique des différences physiques qui pour être moins voyantes n'en sont pas moins réelles.

On obtient facilement l'endotoxine dysentérique, moins facilement l'endotoxine typhique, très difficilement l'endotoxine cholérique.

Voici les principaux points sur lesquels on a discuté :

1° Le phénomène fondamental d'après lequel on admet l'existence des endotoxines spécifiques, c'est la toxicité des corps microbiens eux-mêmes. Encore faut-il s'entendre sur ce que sont les corps microbiens : on ne s'accordera que si l'on considère des corps microbiens jeunes et, autant que possible, indemnes des altérations causées par des manipulations plus ou moins prudentes, plus ou moins ménagées. Pfeiffer met en garde contre les endotoxines qui s'amassent spontanément dans les vieilles cultures, parce qu'il les croit produites par une destruction de microbes qui ne va pas sans des altérations chimiques (fermentatives) dont nous ne connaissons pas le détail. On évite ces causes d'erreur en traitant des microbes jeunes, de 12 à 18 heures, cultivés sur des milieux solides.

2° Mais dans bien des cas on est embarrassé lorsqu'il s'agit de déterminer les rapports de cette endotoxine et des poisons solubles, sécrétés par le même microbe et qui paraissent être une toxine vraie. Par exemple, le vibrion cholérique renferme bien une endotoxine au sens de Pfeiffer ; mais il n'est pas moins vrai que les cultures contiennent aussi un poison

excrété, celui qu'ont étudié Roux, Metchnikoff et Salimbeni, et sur lequel on a pu fonder l'espérance d'une sérothérapie du choléra. C'est ce poison qui se répand dans l'organisme et cause les crampes, le refroidissement et la mort, tandis que les vibrions, si pullulants qu'ils soient, restent dans l'intestin et n'envahissent que bien rarement le sang et les tissus. Le poison libre n'existe dans les cultures, dit Pfeiffer, que si les cultures sont déjà vieilles et si beaucoup de vibrions y sont déjà détruits et autolysés. Cependant la toxine cholérique de Roux et Metchnikoff est sécrétée surtout dans les premiers jours d'une culture mise en train dans les conditions requises (vibrion virulent, culture très aérée). Cet exemple n'est pas favorable, du moins pour le cas du choléra, à l'opinion de Pfeiffer qui, tout en admettant que les microbes à endotoxines peuvent sécréter aussi d'autres poisons, solubles, soutient que ces derniers, tout différents des endotoxines, n'en ont pas la spécificité.

3° Les endotoxines donnent-elles dans un organisme immunisé des antitoxines, comme les toxines solubles ? C'est la question la plus controversée. Sans nier en principe l'existence des antiendotoxines, l'école de R. Pfeiffer croit que jusqu'ici on n'en a pas obtenu qui aient fait leurs preuves, et que les sérums préparés contre la peste et la fièvre typhoïde n'ont pas réussi jusqu'ici, justement parce qu'ils ne contiennent pas d'antiendotoxines.

Pour préparer une antiendotoxine, comme pour préparer une antitoxine, il faut injecter plusieurs fois à un animal, le cheval par exemple, de la toxine : ici, des corps microbiens, entiers ou désagrégés. Or on n'obtient pas de bons résultats si on fait ces injections d'endotoxine sous la peau. Il est obligatoire de les injecter dans la veine. C'est par des injections intraveineuses de microbes jeunes que Besredka a obtenu

des anti-endoxines qui, dans le tube à expérience et chez l'animal, neutralisent l'action toxique des corps microbiens. Puisque la production d'antitoxine est le caractère essentiel des toxines, ces expériences prouveraient la réalité des endotoxines, comme poisons spécifiques.

Il est difficile de dire dans quelle mesure sont antimicrobiens ou antitoxiques, c'est-à-dire actifs contre l'infection ou contre l'empoisonnement, les sérums que l'on a préparés jusqu'ici contre la fièvre typhoïde, la peste et la dysenterie.

Quoique inférieurs aux sérums antidiphtérique et antitétanique, les sérums antidysentériques et antipesteux ont donné déjà d'assez beaux résultats pour qu'on travaille à perfectionner les endotoxines et les antiendotoxines.

CHAPITRE IX

TUBERCULINE ET MALLÉINE. TOXINES ANIMALES : VENINS.

Tuberculine et malléine. Le phénomène de Koch. Action de la tuberculine. Réactions locales, réactions générales. Résistance de la tuberculine aux agents physiques qui détruisent les autres toxines. Spécificité. Pas d'antituberculine. Accoutumance à la tuberculine. Réaction cutanée de v. Pirquet. Tuberculine et anaphylaxie.

Toxines animales ; venins. Les venins dans la série animale Serpents venimeux. Action physiologique des venins. Propriétés digestives. Hémolyse par les venins. Rôle de la lécithine. Lécithides. Immunité naturelle de certains animaux vis-à-vis des venins.

LA TUBERCULINE ET LA MALLÉINE

On trouve ces poisons dans le bouillon de cultures âgées du bacille de Koch et du bacille de la morve. On les prépare en faisant par macération à chaud un extrait glycériné des cultures. Ils se trouvent aussi dans le corps des microbes ; ce sont donc en un sens des endotoxines. Mais jusqu'ici on n'en connaît pas les antitoxines.

La tuberculine et la malléine occupent, par leurs propriétés physiologiques, une place à part. Nous prendrons pour type la tuberculine.

Le phénomène de Koch. — La découverte de la tuberculine a eu pour point de départ le « phénomène

de Koch » : lorsqu'on inocule sous la peau d'un cochon d'Inde des bacilles tuberculeux, pendant 10 à 14 jours on ne voit rien au point d'inoculation; puis apparaît un nodule qui s'ouvre et donne un ulcère qui ne guérit pas : les ganglions lymphatiques correspondants sont tuméfiés. — Lorsqu'on réinocule un cobaye déjà tuberculisé depuis 4-6 semaines, dès le troisième jour, sans qu'il apparaisse de nodule, la peau se nécrose sur une zone de 1/2 à 1 centimètre, puis se détache ; et l'ulcération guérit et se ferme, sans que les ganglions correspondants se soient tuméfiés. Le même phénomène s'accomplit lorsqu'on réinocule, au lieu de bacilles vivants, des bacilles tués à la température de l'ébullition.

Les bacilles tuberculeux n'agissent donc pas de la même façon sur un organisme sain et sur un organisme déjà tuberculeux.

Koch observa qu'une forte dose de bacilles tue les cobayes déjà tuberculeux, tandis qu'une très faible dose améliore leur état et cicatrise l'ulcère initial. Il vit là le principe d'une médication. Comme les bacilles ne se laissent pas résorber, il les remplaça par un extrait de cultures : ce fut la première tuberculine.

Elle est à peu près inoffensive pour les mammifères non tuberculeux; elle est meurtrière à très faible dose pour les animaux tuberculeux. A doses tout à fait minimes, réitérées, elle exerce une action curative sur certaines lésions tuberculeuses. Selon les doses, elle agit comme poison ou comme remède. Telles sont ses propriétés fondamentales.

Réaction locale et réaction générale. — Koch rapportait l'action médicatrice à l'action nécrosante qu'il avait observée à la suite des réinoculations de bacilles aux cobayes tuberculeux. La tuberculine, disait-il en 1890, ne tue pas les bacilles, elle tue le tissu tuberculeux vivant; elle n'agit même pas sur le

tissu déjà mort, tel que celui des masses caséeuses. Elle agit sur les cellules comme agit le bacille tuberculeux lui-même, mais le produit soluble a un rayon d'action beaucoup plus étendu que le bacille.

Comment cette action nécrosante devient-elle thérapeutique? parce que, dans un tissu nécrosé, le bacille, mal nourri, végète très mal ; ce tissu tué devient une espèce d'escharre ou de séquestre que l'organisme s'efforce d'éliminer. La tuberculine exerce donc une espèce d'office chirurgical. Il serait à souhaiter que toute parcelle de tissu touché par elle fût évacuée ; c'est quelquefois possible dans les tuberculoses de la peau et des poumons. C'est impossible dans bien des cas, et on a craint que la tuberculine, en mortifiant le tissu tuberculeux sans tuer complètement les bacilles, ne mobilisât les microbes et les ensemençât sur un tissu jusque-là indemne.

Si la tuberculine ne pousse pas son action jusqu'à la nécrose, elle ne laisse pas que de produire autour du foyer tuberculeux une vive réaction inflammatoire avec un afflux de leucocytes, qui peuvent édifier un tissu fibreux, cicatriciel, à la place de l'ulcération tuberculeuse.

La tuberculine ne produit pas seulement ces réactions locales. Elle provoque une réaction générale de l'organisme, dont le phénomène le plus net est la fièvre. A doses notables, la réaction se fait chez l'homme sain, selon R. Koch qui l'observa sur lui-même : mais il est très probable qu'il y avait alors en lui de la tuberculose et l'on a pu prétendre que la tuberculine est tout à fait inoffensive pour le sujet que le bacille n'a pas touché.

Trois à quatre heures après l'inoculation d'un quart de centimètre cube, Koch éprouva « des tiraillements dans les membres, de la fatigue, de l'excitation à tousser. Les symptômes allèrent s'avivant ; vers la cinquième heure, un frisson violent, qui dura une

heure entière ; un malaise général, un vomissement, de la fièvre, jusqu'à 39°6. Les symptômes commencèrent à se calmer vers la douzième heure. Le lendemain la température redevint normale ; la pesanteur des membres, la courbature, se firent sentir plusieurs jours encore ; le point d'inoculation resta aussi longtemps rouge et douloureux ».

Lorsqu'on traite un tuberculeux avec de la tuberculine, on emploie des doses qui ne déterminent pas ces symptômes violents ; autant que possible, aucun symptôme, pas même de fièvre. Le traitement bien conduit améliore beaucoup de malades : le fait est certain ; le mécanisme de ces guérisons n'est pas encore bien connu. Les indications et contre-indications du traitement sont complexes et ne peuvent être posées que par un médecin très versé dans la connaissance de la tuberculose et de la tuberculine.

La réaction fébrile qui suit l'inoculation d'une dose non dangereuse de tuberculine est utilisée pour le diagnostic de la tuberculose, chez les animaux et chez l'homme.

La tuberculine diffère beaucoup des autres toxines. Elle a beaucoup moins de ressemblance avec les ferments. Liquide, elle résiste à la température de 120 à 150°. Solide et chauffée à sec en tubes scellés, elle résiste à 250°. Si c'est une substance dérivée des albumines, disait Koch, ce n'est pas une toxalbumine, à cause de cette résistance à la chaleur, et parce qu'elle dialyse bien. Elle peut être exposée à la lumière solaire pendant des mois sans être inactivée. Elle est seulement affaiblie, non détruite, par le chauffage avec des acides (par exemple l'acide HCl au 1/50) et les alcalis. Peut-être n'est-ce pas un poison simple : telle que nous l'obtenons, elle n'a pas plus de prétention à être *pure* que nos toxines diphtérique ou tétanique. Maragliano croit qu'elle renferme, outre le poison qui cause la fièvre et qui

n'est pas une toxalbumine, un poison qui abaisse au contraire la température du corps et qui est détruit par le chauffage à 100° : peut-être une toxalbumine.

La tuberculine reproduit-elle, sans bacilles tuberculeux, la maladie tuberculeuse? Nullement. Pour provoquer la suppuration, la caséification, et la lésion typique : le tubercule, il faut des bacilles, *vivants ou morts ;* la tuberculine liquide ne produit même pas les lésions que produisent les bacilles tués. Elle n'a en commun avec eux que l'action destructive sur les cellules et la propriété d'élever la température.

Est-elle spécifique? oui, à un degré éminent; elle ne produit nettement ses effets que chez les sujets tuberculeux ; en cela elle n'a rien de commun avec les autres poisons bactériens. Elle n'agit que sur un terrain préparé, — et préparé par le bacille tuberculeux, c'est-à-dire par un agent auquel elle tient elle-même de très près par sa provenance et sa nature. Cette spécificité étroite n'est d'ailleurs pas absolue. La tuberculine agit, moins que chez l'organisme tuberculeux, mais plus que chez l'organisme sain, sur les sujets porteurs de lésions qui ressemblent, au point de vue anatomique, aux tubercules vrais : nodules morveux, par exemple, et nodules de l'actinomycose. Cette extension de son champ d'action est due peut-être à une parenté microbiologique entre le bacille tuberculeux et le microbe de ces autres maladies ; peut-être à l'existence d'une lésion de même type anatomique, le tubercule; peut-être à de communes réactions inflammatoires et phagocytaires.

Antituberculine ? — La tuberculine donne-t-elle, chez les animaux, tuberculeux ou non tuberculeux que l'on accoutume à son action, une antituberculine, pareille aux antitoxines ou même aux antiendotoxines? Non.

Un sérum antituberculeux, comparable au sérum

antidiphtérique ou même au sérum antipesteux, jusqu'ici n'existe pas, bien qu'on se soit efforcé de le trouver. La tuberculine provoque chez le tuberculeux la formation de certains produits de réaction (ou *anticorps*), mais non d'antitoxine vraie. Jamais sérum de sujet traité n'a neutralisé la tuberculine, *in vitro* ni *in vivo*. Mais ce sérum peut être capable de déterminer des précipités et des amas dans une suspension de bacilles : action d'ailleurs inconstante et peu utilisable en médecine.

Wassermann et Bruck ont appelé *antituberculine* des produits de réaction capables de se fixer sur la tuberculine comme les anticorps se fixent sur les antigènes (v. chap. X). L'interprétation de ces expériences est délicate, et nous verrons combien sont douteux les rapports entre la présence de ces anticorps et l'état d'immunité ou la résistance des tuberculeux.

Accoutumance à la tuberculine. — Par injections ménagées et répétées, le sujet tuberculeux peut être mis en état de défense contre l'action meurtrière de la tuberculine et bénéficier d'une amélioration de l'état général, sans que sa tuberculose cesse de progresser. Des cobayes peuvent être amenés à supporter 50 doses mortelles, et leurs lésions évoluent normalement, — ou même plus vite que normalement. On ne connaît pas encore bien les rapports entre les actions physiologiques de la tuberculine, et l'évolution de la tuberculose, maladie chronique.

On a appelé immunité à la tuberculine cette accoutumance. Ce n'est cependant pas une immunité ou même une résistance à la tuberculose. Elle ne s'établit pas si on réitère des injections de petites doses *égales* de tuberculine ; dans ce cas la réaction fébrile, qui ne se faisait pas au début, finit par se produire et par s'aggraver. La fièvre reste absente si l'on procède par doses *croissantes* (mais toujours ménagées).

A petites doses égales et répétées, la tuberculine se comporte comme un poison vis-à-vis duquel l'organisme tuberculeux est de plus en plus sensible.

Réactions cutanées. — Une goutte de tuberculine très diluée, déposée par une piqûre ou une scarification toutes superficielles sur la peau, non tuberculeuse, d'un sujet tuberculeux, provoque en ce point une réaction qui peut s'étendre aux vaisseaux et ganglions lymphatiques du voisinage : c'est l'expérience de v. Pirquet; elle a fourni un nouveau procédé de diagnostic, la *cuti-réaction*. On l'a modifié et perfectionné soit en instillant la goutte de tuberculine entre les paupières (conjonctivo ou *oculo-réaction* de Wolff-Eisner et de Calmette), soit en l'inoculant avec une très fine aiguille dans l'épaisseur même de la peau (*intradermo-réaction* de Mantoux).

Réaction très intéressante, car elle se produit sur un point non tuberculeux, c'est-à-dire non infecté de bacilles, d'un organisme tuberculeux ; et elle ne s'explique que si cet organisme est imprégné tout entier de substances élaborées sous l'influence du bacille tuberculeux.

TOXINES ANIMALES. — LES VENINS[1].

Dans la lutte pour la vie, certaines espèces animales ont acquis un moyen d'attaque et de défense : des organes qui sécrètent et inoculent des substances toxiques. Ces toxines animales sont les venins. On en connaît à peu près à tous les degrés de l'échelle des êtres.

Les venins dans la série animale. — Parmi les *Cœlentérés*, les Actinies produisent des poisons que l'on extrait de leurs tentacules, la *thalassine* et la

1. Voir les ouvrages de Noguchi et de A. Calmette.

congestine, bien connues parce qu'elles ont été le sujet des expériences de Ch. Richet sur l'anaphylaxie. Ces poisons sont peut-être causes de la maladie des pêcheurs d'éponges qui plongent sans scaphandre et tout nus : brûlures de la peau, gonflement, gangrènes avec fièvre violente.

Les pédicellaires des Oursins (Echinodermes) contiennent un poison qui résiste à la température de l'ébullition. Ce poison, dans la nature, est dangereux pour les crabes et les poissons; au laboratoire une injection peut tuer le lapin.

Parmi les Arthropodes, les araignées et les scorpions (Arachnides) sécrètent des poisons actifs. Les canaux excréteurs des glandes à poison des araignées venimeuses s'ouvrent au sommet de deux appendices terminés par des griffes et placés des deux côtés de la bouche. Le venin tue les petits animaux dont ces araignées se nourrissent et causent chez l'homme de la douleur et de la contracture au point piqué, — une sorte de petit tétanos. Le venin de certaines araignées contient une *hémolysine*, c'est-à-dire qu'il laque le sang, fait diffuser l'hémoglobine des globules dans le liquide de suspension (arachnolysine). La morsure des Tarentules (*Lycosa tarentula*) n'est dangereuse que pour les petits animaux dont elles font leur nourriture, et bien inoffensive pour l'homme. Selon Brehm, ce que l'on a raconté des effets sur l'homme de la piqûre des Tarentules n'est que fable et fantaisie.

Le venin du scorpion (*Scorpio occitanus*) du Midi de la France peut tuer un cobaye à la dose d'un demi-milligramme d'extrait sec, le lapin à la dose de 1 milligramme. Le scorpion est le sujet d'une légende : enfermé dans un cercle de feu, il se suiciderait avec son propre venin. Or le scorpion résiste à l'inoculation du venin de scorpion, vis-à-vis duquel son sang agit comme une antitoxine (Metchnikoff).

Parmi les Myriapodes, les Scolopendres; parmi les Insectes, les Hyménoptères sécrètent des venins. Le venin extrait de deux abeilles par broyage de l'extrémité postérieure du corps dans un centimètre cube d'eau suffit à tuer une souris ou un moineau par asphyxie. C'est aussi un poison hémolytique.

Nombreux sont les Poissons venimeux. Ordinairement leurs glandes à venin se trouvent à la base des nageoires dorsales ou caudales ou sous l'épine des opercules. Ces venins ressemblent tous plus ou moins à celui de la Vive, le mieux étudié. Localement il cause de la douleur, de l'enflure, avec de la fièvre et des vomissements. A l'époque du frai, le venin est plus abondant et plus nocif. Les Tétrodons sont le plus venimeux au moment de la plus grande activité des glandes génitales.

Le Crapaud (Batraciens) fabrique du venin dans sa glande parotide et dans ses glandes cutanées, mais il n'a guère d'autre moyen de l'extérioriser que de contracter sa peau et de se recouvrir d'une bave visqueuse et nauséabonde, qui peut tuer à faible dose un petit animal comme la souris. Phisalix et Bertrand ont extrait du crapaud deux poisons : la *bufotaline* et la *bufoténine*, poison du système nerveux. A l'époque du frai, les glandes cutanées du crapaud mâle sont gorgées de venin, tandis que celles de la femelle n'en contiennent plus : il est accumulé dans les œufs, d'où on peut l'extraire avec le chloroforme.

Les Salamandres ont sur les flancs et la queue des glandes à venin : l'humeur qu'elles excrètent leur ont valu leur gloire d'animaux capables de vivre dans le feu et même de l'éteindre; — pure légende. Leur sécrétion leur permet tout au plus d'y résister quelques secondes.

Il existe un mammifère venimeux, l'Ornithorynque. Sa glande venimeuse est située le long de sa cuisse et le poison s'écoule par un ergot des pattes de der-

rière. C'est un poison qui ressemble au venin du serpent *Lachesis*, mais il est beaucoup plus faible.

L'attention des médecins a été attirée surtout sur les venins des serpents. Si les vipères de nos climats font peu de victimes, les *Naja* de l'Inde en font presque autant que certaines épidémies. Dans l'Inde, en 1889, 22.480 humains et 3.793 bêtes de troupeaux ont été victimes des serpents. Sur 100 sujets mordus, 25 à 30 succombent de dix à douze heures après la morsure. On comprend l'importance des recherches qui ont abouti à la sérothérapie antivenimeuse. (Calmette.)

Au sortir des glandes, les venins ressemblent à une salive épaisse, de consistance huileuse, plus ou moins teintée de jaune. Leurs propriétés physiques sont assez différentes selon qu'il s'agit des venins des *Viperidæ* ou des *Colubridæ*. Les premiers ne dialysent pas à travers les membranes; ils sont détruits entièrement vers 75-80° (ceux de *Lachesis* même vers 65°). Ceux de *Colubridæ* passent lentement à travers les membranes végétales, plus difficilement à travers le parchemin animal; ils résistent au chauffage à 100° et ne sont complètement détruits qu'à 115-120°.

Au point de vue chimique, les uns et les autres sont des proto- et des deutéroalbumoses; les *albumines* qu'ils renferment ne sont pas toxiques. S. Faust a extrait du venin de cobra une « ophiotoxine » ne contenant ni azote, ni soufre, ni phosphore.

En desséchant du venin que l'on redissout ensuite à volonté dans un volume déterminé, on a pu (comme on a fait pour les toxines végétales) déterminer la dose mortelle *minima* par kilogramme d'animal de diverses espèces. Comme pour la toxine tétanique, la sensibilité d'une espèce n'est nullement en raison de la taille de l'animal. Avec 1 gramme de venin sec de cobra on tuerait 1.250 kilos de chien, 2.000 kilos de lapin, 2.500 kilos de cobaye, 1.430 kilos de rat,

8.333 kilos de souris, 20.000 kilos de cheval, et 10.000 kilos d'homme, soit 165 adultes de poids moyen. Le cheval est donc le plus sensible de ces animaux.

La toxicité du venin est très variable ; il est plus actif (et sans doute moins abondant) après la mue ou après un jeûne prolongé.

Action physiologique des venins de serpents. — L'action physiologique des venins est complexe. Ils agissent sur les cellules des organes : foie, rein, rate ; — sur les cellules endothéliales qui tapissent la paroi intérieure des vaisseaux sanguins (surtout le venin du Crotale) ; — sur le système nerveux : selon Rogers, les venins de *Viperidæ* paralysent les centres vaso-moteurs, ceux de *Colubridæ* paralysent les centres respiratoires ; — sur le sang : c'est l'un des effets les plus anciennement observés ; on l'a beaucoup étudié récemment, parce que la dissolution de globules rouges ou *hémolyse* est un phénomène très visible et facile à étudier dans des tubes de verre. L'état du sang varie selon la dose du venin et le moment où l'autopsie est faite. C'est pourquoi le même venin est dit coagulant et anticoagulant, selon les expérimentateurs.

Les venins des serpents ont des propriétés de ferments digestifs. Ils peuvent dissoudre le sang coagulé ; ils peuvent détruire les cellules de revêtement des vaisseaux et même les tissus musculaires. Le venin du cobra digère les albuminoïdes, mais la digestion n'est pas poussée jusqu'à l'état de peptones. Ces propriétés digestives sont détruites par le chauffage à 70°.

On sait que le suc pancréatique parfaitement pur ne peut à lui seul digérer l'albumine : il a besoin d'être « activé » par un ferment appelé « kinase », sécrété soit par la muqueuse de l'intestin grêle soit

par les leucocytes. Or, les venins des serpents exercent cette propriété activante en agissant comme une *kinase* sur un suc pancréatique pur et inactif : fait d'autant plus curieux que le suc pancréatique activé digère et détruit très bien les venins, qui en général n'agissent pas par la voie digestive. La sécrétion du venin est donc pour le serpent lui-même une sécrétion physiologique, normale, très utile à la digestion des fameux repas des serpents. Il n'y a rien de surprenant dans le fait que les serpents non venimeux (en ce sens qu'ils sont dépourvus d'organes d'*inoculation*) possèdent cependant des glandes capables de sécréter du venin : ils s'en servent pour digérer leurs proies.

Les venins ressemblent donc aux ferments, comme les toxines, — avec les mêmes réserves.

Ils ressemblent de près aux toxines. Leur action, comme celle des toxines, n'est pas simple; on a distingué dans la toxine tétanique plusieurs substances ou plusieurs fonctions différentes : un poison des cellules nerveuses et un poison des globules rouges; de même on distingue plusieurs fonctions physiologiques dans un même venin. Mais les venins agissent sans incubation, du moins l'incubation est-elle très courte. Ce qui varie avec la dose, c'est seulement (dans des limites assez étroites) le temps qui s'écoule entre l'inoculation et la mort.

Comme les toxines, les venins sont détruits à des températures relativement basses (la résistance jusqu'à 100 et 110° n'empêche pas l'analogie). Ils agissent à faible dose. Ils sont endommagés ou détruits par la lumière, les substances photodynamiques, le trichlorure d'iode, les hypochlorites alcalins.

Enfin et surtout les venins donnent des *antivenins*, comme les toxines donnent des antitoxines. Et ce n'est guère qu'avec l'aide des antivenins que l'on peut démontrer avec précision la spécificité des venins.

Hémolyse par les venins. — Les venins sont des poisons hémolytiques. Comme l'hémolyse est un phénomène plus commode à suivre dans les expériences que des paralysies ou des phénomènes nerveux, on a beaucoup étudié les venins et à certains points de vue on les connaît mieux que les toxines microbiennes. L'étude des toxines a profité de celle des venins. De beaux résultats d'expériences ont donné lieu de croire que, grâce aux venins, l'étude des toxines en général réalisait le progrès tant désiré des savants et passait du terrain de la physiologie et des phénomènes observés sur le vivant à celui de la chimie et des réactions définies.

Il est indispensable de donner d'abord quelques définitions et exemples.

Lorsqu'on inocule à plusieurs reprises à un lapin, par exemple, du sang défibriné de mouton, le sérum du lapin acquiert la propriété de dissoudre les globules rouges du mouton : ceux-ci, mis en suspension dans de l'eau physiologique, en un tube de verre, et additionnés d'un peu du sérum de ce lapin, au lieu de se déposer intacts au fond du liquide incolore, abandonnent leur hémoglobine qui colore le liquide en rouge. Le sérum du lapin est devenu *hémolytique* pour les globules rouges du mouton.

Bordet a montré que l'hémolyse s'opère par le concours de deux substances, ou plutôt de deux fonctions dont nous aurons à parler longuement au sujet de l'immunité : l'une est l'*alexine* du sérum normal (détruite par la chaleur à 56° en une heure) ; l'autre est la *sensibilisatrice* du sérum des animaux immunisés, comme notre lapin (elle résiste à la chaleur jusqu'à 68-70°).

Elle a reçu ce nom parce qu'elle prépare ou rend *sensibles* les hématies à l'action de l'alexine. L'alexine, qui complète l'action de la sensibilisatrice, a été nommée aussi corps complémentaire ou *complément*.

Prenons des hématies de chèvre et ajoutons un peu de venin de cobra : il y a hémolyse. Mais si les hématies ont été préalablement lavées à l'eau physiologique de façon à être débarrassées de toutes les traces de sérum sanguin qui pourraient y adhérer, l'hémolyse par le venin ne se fait pas.

Mélangeons les globules de chèvre *bien lavés* et le venin, qui, dans ces conditions, ne les hémolyse pas. Ajoutons un peu de sérum de sang normal : l'hémolyse s'opère.

D'après ces faits, le venin remplit dans l'hémolyse la fonction d'une sensibilisatrice et le sérum normal fournit l'alexine.

Voici cependant d'autres faits qui paraissent démentir cette interprétation. Le sérum normal active le venin, c'est certain; mais chauffé à 65° et même à température plus haute, il active encore; il y a même des sérums normaux qui ne sont *activants*, dans l'hémolyse par le venin, qu'après chauffage à 100°. Il n'est pas possible que ces sérums agissent par leur alexine, puisque l'alexine est détruite par le chauffage à 56°.

De plus, les hématies *lavées* de certaines espèces animales sont laquées par le venin sans adjonction de sérum frais (hématies de chien, rat, cobaye, homme . En outre, dans le cas des hématies lavées de chèvre, le sérum normal n'a pas le privilège de jouer le rôle activant : des hématies (par exemple de cobaye) laquées remplissent très bien le même office. Enfin, dans ce sang laqué, ce n'est pas le liquide coloré en rouge qui agit, ce sont les *stromas* ou restes globulaires privés de leur hémoglobine, et ces restes possèdent encore leur action après chauffage à 100°. Il est donc impossible d'attribuer l'action activante à l'alexine et même au sérum en tant qu'humeur animale.

La substance active n'est pas l'alexine. Ce n'est pas une albumine, car l'albumine est coagulée au-dessous

de 100°. Ce n'est pas un ferment : car un ferment chauffé en milieu liquide au-dessus de 100° n'est plus actif. C'est une substance chimique définie, présente dans le sérum et dans les stromas globulaires. C'est la *lécithine*.

La lécithine est un corps bien défini, tandis que nous ne sommes pas en état de donner la formule d'une albumine, et encore bien moins d'une sensibilisatrice ou d'une alexine, qui sont, comme les ferments, connus comme fonctions ou propriétés de substances, non comme substances.

Il y a donc quelque chose de plus clair, de mieux connu dans l'hémolyse par les venins, que dans l'hémolyse par un sérum hémolytique.

Lécithides. — Lorsqu'un sang est facilement hémolysé par le venin sans adjonction de sérum (sang d'homme, de rat, de cobaye), c'est que la lécithine contenue dans les globules s'en détache aisément et se joint au venin. Lorsque le sang n'est hémolysé que par addition de lécithine, c'est que la lécithine propre des globules leur est très adhérente et difficile à libérer. Dans certains cas il faut un chauffage à 65° et même davantage pour libérer la lécithine des combinaisons qu'elle contracte avec l'hémoglobine. Les expériences sont compliquées dans le détail, parce que les trois facteurs en jeu, hématies, lécithine et venin, sont sujets à maintes variations.

On a fait un pas de plus dans ce qu'on peut appeler l'explication mécanique ou purement chimique de l'hémolyse, lorsqu'il a été démontré que la lécithine contracte avec le venin de cobra une union qui a les caractères d'une combinaison chimique, où l'on ne retrouve plus ni la lécithine ni le venin. Kyes a nommé cette combinaison ou ce « couple » *lécithide* ou (les expériences étant faites avec le venin de cobra) *cobralécithide*.

Par ses propriétés physiques (solubilité dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone) le lécithide diffère tant du venin que de la lécithine. On peut l'isoler sous forme cristallisée et le redissoudre dans l'eau. Il agit sur les sangs de toutes les espèces animales, et sans délai d'incubation. Les délais que l'on observe dans l'action des venins ne sont pas des temps d'incubation; ils ne représentent que le temps nécessaire pour former la combinaison lécithide. Si, en effet, on ajoute au sang le lécithide tout fait, préparé à part, l'hémolyse est plus rapide que si l'on ajoute directement au sang les deux éléments du lécithide. Rigoureusement parlant, les venins n'agissent pas sans incubation, et la formation du lécithide est une incubation *minima*. Qui sait si dans l'action des toxines microbiennes il ne se forme pas, mais plus lentement, c'est-à-dire avec une incubation plus longue, des composés analogues au lécithide?

La cholestérine se comporte comme un antagoniste de la lécithine. La cholestérine, qui ne peut agir sur l'alexine, empêche l'action concertée du lécithide, en agissant sur la lécithine : elle fonctionne donc comme une *antihémolysine*, *comme une antitoxine*, *dont la composition est connue*. Il est certain que c'est un beau rêve de chimie biologique, que de trouver un équivalent de la cholestérine pour les autres toxines.

Ce qui est plus curieux encore, c'est que le cobra-lécithide injecté à des animaux leur cause de l'anémie, et que la cholestérine prévient chez l'animal cette anémie spéciale (expériences de Morgenroth et Reicher). Ainsi la cholestérine agirait vis-à-vis de la lécithine et du lécithide, non seulement comme un antagoniste, mais comme un remède.

On connaît des faits qui ne permettent pas d'établir une assimilation complète entre la cobrahémolysine d'une part, et, d'autre part, les propriétés dissolvantes ou *hémolysines* des sérums normaux et des sérums

préparés par des injections de globules rouges aux animaux; ce qui n'infirme pas les conclusions des travaux de Kyes sur les lécithides. L'étude des venins a montré la participation de composés chimiques définis à des phénomènes dont on ne connaissait que l'aspect biologique. Il y aurait un immense intérêt, théorique et pratique, à découvrir dans les effets des toxines un mécanisme analogue.

Certains animaux possèdent vis-à-vis des venins des serpents une immunité naturelle, qui n'est jamais absolue. Il est probable que ces animaux, de génération en génération, ont reçu par morsures de petites doses de venin contre lesquelles ils ont élaboré un antivenin. C'est le point du départ de l'immunisation artificielle et de la sérothérapie antivenimeuse. On sait que le sang de certains animaux possède normalement une faible propriété antitoxique, contre les toxines diphtérique et tétanique : ces animaux doivent avoir hébergé des bacilles diphtériques et tétaniques.

Les animaux les plus remarquables par leur résistance aux venins de serpents sont les hérissons et les mangoustes. Si l'on veut assister aux luttes dramatiques où les mangoustes sont aux prises avec les cobras, on n'a qu'à relire le merveilleux récit de Kipling, la guerre entre Rikki-Tikki et Nag, dans le *Livre de la Jungle*.

CHAPITRE X

L'IMMUNITÉ

PHAGOCYTOSE ET IMMUNITÉ HUMORALE

Premières idées de Pasteur sur l'immunité. Résistances qu'a rencontrées la doctrine phagocytaire. Immunité cellulaire et immunité humorale.

Antigènes et anticorps. L'alexine. Les deux substances : expériences de Bordet.

La phagocytose est un fait d'observation directe. Ferments des leucocytes. Analogie avec les ferments digestifs.

Le phénomène de Pfeiffer. Opsonines et bactériotropines. Les anticorps ne sont pas la mesure exacte de l'immunité.

On n'a pas besoin d'avoir fait de la médecine et de la science pour se demander ce que c'est que l'immunité dans les maladies infectieuses. Certains microbes sont pathogènes pour certaines espèces animales et ne le sont pas pour d'autres : ainsi le cobaye ne prend pas le choléra des poules et la poule ne prend pas le charbon. Parmi les personnes qui composent une famille et qui vivent dans les mêmes conditions, parmi les soldats d'une même caserne soumis au même régime, les maladies frappent les uns tandis que les autres restent indemnes : il y a partout des exemples d'immunité naturelle. Enfin il est de notion courante que le charbon ne récidive pas et qu'un homme n'a ordinairement qu'une fois en sa vie la rougeole et la variole : exemples populaires d'immunité acquise.

« L'immunité contre les maladies infectieuses doit être comprise comme l'ensemble des phénomènes grâce auxquels un organisme peut résister à l'attaque des microbes qui produisent ces maladies » (Metchnikoff). L'immunité est innée ou acquise. L'immunité acquise est une immunité naturelle lorsqu'elle est créée par la guérison spontanée d'une maladie infectieuse. L'immunité conférée par l'art humain (vaccinations, sérothérapie) est une immunité acquise et artificielle.

Lorsqu'il eut créé, avec ses collaborateurs Chamberland et Roux, l'atténuation des virus et les vaccinations préventives, Pasteur, qui était chimiste, se fit une idée chimique de l'immunité. Il pensa que chez la poule vaccinée contre le choléra des poules, les microbes ne se développent pas, parce que l'organisme de la poule ne leur fournit plus les substances nutritives nécessaires à leur développement. « Le muscle qui a été très malade est devenu, même après guérison et réparation, en quelque sorte impuissant à cultiver le microbe, comme si ce dernier, par une culture antérieure, avait supprimé dans le muscle quelque principe que la vie n'y ramène pas et dont l'absence empêche le développement du petit organisme [1]. » Il filtrait une culture des microbes du choléra des poules et constatait qu'un ensemencement ne réussissait pas dans ce liquide débarrassé des premiers germes ; la culture se faisait lorsqu'on rendait au filtrat des substances nutritives nouvelles. Ce n'était donc pas la présence de quelque substance excrémentitielle, mais l'absence d'une substance nutritive, qui expliquait « l'immunité du bouillon filtré, ou de la poule considérée comme un milieu de culture naturel ».

Quant à l'immunité innée, il se refusait à l'expliquer

1. *C. R. Acad. des Sciences, 1880,* p. 247.

aussi par la présence de quelque substance empêchante, se fondant sur la célèbre expérience de la poule, réfractaire au charbon, mais rendue sensible par refroidissement ; et il faisait appel à la « constitution » ou à une « résistance vitale » qu'il entendait comme une concurrence entre les parasites et les cellules de l'organisme, vis-à-vis de l'oxygène et des substances nutritives. — Mais lorsqu'on eut observé que les microbes peuvent pousser à merveille dans le sang d'animaux qui jouissent d'une parfaite immunité, on ne put soutenir, sous sa forme première et simple, l'ancienne idée de Pasteur.

L'immunité ne peut encore être comprise, aujourd'hui, que comme un ensemble de phénomènes biologiques, et malgré le désir des savants de dépasser les explications « vitalistes », on n'est pas en état d'en donner aujourd'hui une explication chimique. L'immunité est une fonction cellulaire. L'immunité, c'est la phagocytose. Les recherches nouvelles peuvent approfondir la nature de cette fonction et en expliquer le mécanisme chimique, comme on peut étudier le chimisme de la digestion stomacale ou pancréatique. La fonction cellulaire est incontestable ; ce n'est pas une théorie, c'est un ensemble de faits ; c'est une doctrine.

Nous avons indiqué déjà, au chapitre de l'inflammation, les principes de la doctrine de l'immunité phagocytaire. Il faut lire dans l'ouvrage de Metchnikoff l'« aperçu historique des connaissances sur l'immunité » (Chap. XVI) pour savoir comment sa doctrine s'est développée.

Au point de vue historique, elle s'est imposée à l'encontre des idées régnantes, non seulement dans la médecine, mais dans l'anatomie pathologique et la physiologie. Les quelques observateurs qui avaient vu des microbes dans les globules blancs n'en avaient nullement tiré l'idée d'une fonction protectrice ; bien

au contraire, des savants de la valeur de Waldeyer, de Robert Koch, croyaient fermement que les microbes ne trouvaient dans les leucocytes qu'un lieu de croissance et qu'un moyen de dissémination dans l'organisme; Haeckel n'avait pas pensé que la présence de corps étrangers dans des cellules amiboïdes fût le résultat d'un englobement actif. Dès qu'elle eut grandi, la doctrine phagocytaire se heurta à la théorie humorale, qui prit toutes les formes et eut les plus illustres défenseurs. A l'exemple de beaucoup d'autres doctrines qui ont fini par être admises comme la vérité scientifique, la doctrine phagocytaire a été révolutionnaire et a triomphé de haute lutte.

Dans ses origines, c'est une doctrine zoologique, résultat de la méthode comparative. Elle est partie de l'étude biologique des organismes inférieurs pour arriver, par étapes, à la médecine. Ces étapes, ce sont les observations et expériences que nous avons déjà rapportées : sur le rôle digestif des cellules du mésoderme; sur la digestion intracellulaire en général; sur la réaction aux échardes, chez les Bipinnaires; sur les maladies d'animaux inférieurs, transparents et observables à l'état vivant, comme les Daphnies, et finalement sur les maladies infectieuses des animaux et de l'homme. « J'ai cherché à développer cette idée que la digestion intracellulaire des organismes unicellulaires et de beaucoup d'invertébrés a été transmise par hérédité à des animaux supérieurs et s'est conservée dans les cellules amiboïdes d'origine mésodermique. » La phagocytose est en harmonie avec les principes darwiniens de l'évolution des êtres.

Fig. 63. Phagocytose de globules sanguins de l'oie *g. s.* par des Phagocytes d'escargot (Metchnikoff).

Le fait essentiel de l'immunité, c'est la résorption et la digestion intracellulaire des microbes et probablement des toxines, dans les conditions générales de la résorption et de la digestion des éléments figurés et des liquides albuminoïdes qui sont introduits dans un organisme. Les lois générales sont les mêmes, qu'il s'agisse de la résorption du sang extravasé, après une blessure ou une hémorragie interne; de globules sanguins introduits dans la cavité péritonéale d'un cobaye; de cellules diverses, spermatozoïdes, épithéliums, introduits dans le péritoine d'animaux d'espèce étrangère; de liquides albuminoïdes de constitution complexe, sérum sanguin, lait, blanc d'œuf; et enfin, de corps microbiens et de toxines microbiennes.

Laissons maintenant de côté le développement historique et plaçons-nous devant la masse des faits acquis sur l'immunité.

Sur tout cet ensemble d'observations ou d'interprétations où chaque jour apporte du nouveau, où la clarté et la certitude sont encore loin d'être universelles, il y a deux points de vue que l'on n'a cessé d'opposer l'un à l'autre : *l'action des cellules* et *l'action des humeurs;* — la théorie cellulaire et la théorie humorale de l'immunité.

Fig. 64. — Digestion intracellulaire (phagocytaire) dans une cellule intestinale de Planaire (Metchnikoff).

Les partisans de la *théorie cellulaire* ne nient pas la participation des humeurs de l'organisme, séparées — plus ou moins artificiellement — des cellules, c'est-à-dire des phagocytes; mais ils établissent que les cellules sont les premières et principales ouvrières, que les propriétés des humeurs sont des produits de

sécrétion ou d'excrétion des phagocytes, et que le terme de la destruction des microbes est la digestion à l'intérieur des phagocytes.

Les partisans de la *théorie humorale* pensent que dans l'état d'immunité, les humeurs (sérum, exsudats, etc.) possèdent ou ont acquis des propriétés destructives indépendantes de l'activité des cellules; qu'il y a une destruction non phagocytaire des microbes (et des poisons), et que dans les cas où cette destruction paraît s'achever dans les leucocytes, le rôle des leucocytes se borne à capter et à résorber des microbes déjà tués.

Sans doute l'antagonisme n'est pas irréductible entre ces deux points de vue, et il existe des théories intermédiaires. Cependant la primauté des cellules ou des humeurs indépendantes des cellules, est toujours l'objet de la discussion; et jamais l'on n'est parvenu à expliquer l'immunité sans reconnaître l'activité des phagocytes et l'importance de la digestion intracellulaire.

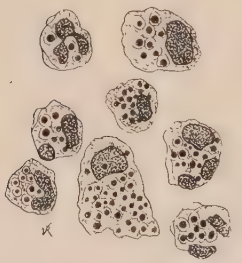

Fig. 65. — Phagocytes englobant des spores (chauffées) du bacille du tétanos.

La théorie humorale a pu s'établir, avec les prétentions ou les espérances d'une théorie « chimique », surtout à partir du jour où l'on a pu abstraire de l'organisme même, et réaliser dans des tubes à expériences, une partie tout au moins des phénomènes d'immunité. Il faut bien reconnaître que les arguments les plus spécieux de cette théorie sont fournis par des expériences *in vitro*. C'est une tendance très légitime que celle de réduire des phénomènes biologiques à un mécanisme que l'on peut reproduire à volonté. Mais elle ne doit pas défigurer les faits naturels. L'étude de l'immunité est avant tout l'étude d'un

organisme infecté qui se défend. Nous ne connaissons ni la nature ni la composition des corps en jeu, albuminoïdes ou autres ; nous ne sommes même pas toujours sûrs qu'il s'agisse de substances qui existent réellement ; on s'est trop souvent laissé aller à définir (vaguement) des *substances* là où on n'observe que des *fonctions ;* on a symbolisé les fonctions par des noms et par des signes, et l'on s'est laissé aller à y voir des choses et même la figure de ces choses. Il n'est pas niable qu'en attendant les progrès que chacun souhaite, c'est le vitalisme (au sens où certains critiques de la phagocytose ont pris ce mot) qui est le vrai positivisme.

Aussi Metchnikoff ne s'est-il pas lassé de rappeler et de souligner les différences qui séparent les phénomènes correspondants (car on ne peut dire : les mêmes phénomènes) *in vivo* et *in vitro* ; non pour contester la valeur des expériences *in vitro*, mais pour soutenir qu'elles doivent toujours être rapportées aux phénomènes qui se passent chez le vivant ; il faut *expérimenter toujours, autant que possible, sur le vivant même*. Les cellules et les humeurs ne sont guère objets de conserve ; nous aurons plus d'une fois l'occasion de le rappeler.

Antigènes et anticorps. — Les cellules en jeu dans l'immunité nous sont connues : ce sont les phagocytes, macrophages et microphages. Les propriétés humorales répondent à ce qu'on a appelé les *anticorps*.

Les anticorps sont les produits (substances ou propriétés) par lesquels un organisme réagit à la pénétration en lui, naturelle ou artificielle, de certains corps étrangers, microbes, poisons microbiens, poisons d'autres plantes, albuminoïdes divers, — qui sont désignés du nom d'*antigènes*. Un antigène est précisément défini comme tel par son aptitude à

provoquer dans l'organisme injecté (ou infecté) la production d'un *anticorps*.

La découverte des anticorps a été d'autant plus éclatante dans la biologie, que sa portée pratique égalait au moins son importance théorique. Les premiers anticorps étudiés ont été l'antitoxine tétanique et l'antitoxine diphtérique. La découverte de la toxine diphtérique par Roux conduisit à la découverte de l'antitoxine par Behring. La neutralisation, dans un tube de verre, d'une toxine par une antitoxine, a été une des premières et des plus belles expériences *in vitro* sur l'immunité. Ne semblait-il pas vraiment que cette neutralisation dût se passer aussi simplement chez le vivant, sans intervention de cellules actives, à la façon d'une réaction chimique?

Lorsqu'on injecte à un animal d'une espèce A des globules sanguins d'un animal d'une espèce B, le sérum du premier acquiert la propriété de dissoudre les globules de l'autre espèce ; il devient hémolytique. On dit qu'il s'est développé chez l'animal préparé une *hémolysine*. — Lorsqu'un organisme est vacciné contre le bacille typhique, le sérum acquiert la propriété d'agglutiner une suspension homogène de bacilles typhiques : on dit qu'il s'est développé une *agglutinine*. — Le sérum d'un animal A qui a reçu du sang ou du sérum d'un animal B d'une autre espèce, produit quand on le mélange avec du sérum de B, un précipité : on dit qu'il s'est développé chez A une *précipitine* vis-à-vis de B.

Hémolysines, agglutinines, précipitines sont des anticorps, dont les globules, les corps microbiens, les albumines du sérum, sont les antigènes.

L'alexine. — Avant la découverte des anticorps, à l'époque où l'on essayait la transfusion à l'homme du sang d'autres mammifères, en particulier du mouton, on avait remarqué que le sérum sanguin normal de cer-

tains animaux détruit les hématies d'animaux d'autres espèces ; Buchner attribua cette propriété à une substance défensive qu'il appela *alexine*. On en ignore la composition chimique ; on pense que c'est une substance albuminoïde ; on sait qu'elle disparaît du sérum dialysé et qu'elle agit après un temps d'incubation ou « temps perdu » ; qu'elle est détruite par un chauffage à 56° environ et qu'elle n'agit qu'en présence de sels. Buchner la range dans la même classe de corps que les ferments digestifs.

Le sérum de beaucoup d'espèces animales, extrait du sang après coagulation, possède la propriété de tuer *in vitro* nombre de microbes infectieux, sans collaboration apparente des cellules de l'organisme : action destructive également attribuée à l'alexine. Ce *pouvoir bactéricide est le fait le plus simple, le fait brut, d'où est partie la théorie humorale de l'immunité.*

Les deux substances. — Bordet a montré (1895), dans le sérum extrait d'un organisme immunisé, l'existence de deux substances ou plutôt de deux fonctions. Soit un cobaye qui a reçu dans le péritoine des injections ménagées de vibrions du choléra : son sérum détruit *in vitro* des vibrions cholériques : on dit qu'il est bactériolytique. Chauffé à 56°, il perd cette propriété. Réadditionné d'un peu de sérum frais, il la recouvre. — L'action bactériolytique a donc besoin tout d'abord d'une substance présente dans le sérum frais, normal, d'un animal quelconque (non immunisé), substance qu'un chauffage à 56° fait disparaître : c'est l'alexine. Mais elle a besoin aussi d'une autre substance, présente dans le sérum des sujets vaccinés, absente du sérum normal, et qui n'est détruite par le chauffage qu'au-dessus de 65°.

Ainsi la bactériolyse (destruction des microbes par un sérum) est due à la collaboration de deux fonctions, habituellement désignées comme deux sub-

stances. L'une, thermolabile, est l'alexine; elle existe dans les sérums normaux récemment préparés; l'autre, thermostabile, n'existe (à de rares exceptions près) que chez les animaux préparés, immunisés ; dans l'exemple choisi, celle-ci rend les vibrions sensibles à l'action de l'alexine; ou, dans un autre langage, elle fixe l'alexine sur les vibrions; ou encore, elle sert d'intermédiaire, de lien, entre l'alexine et les vibrions. Bordet lui a donné le nom de *sensibilisatrice*[1].

Cette notion de deux substances n'est pas une théorie, dit très justement Bordet; il n'y a en elle rien d'hypothétique. Ce n'est que la traduction littérale des faits observés, et en particulier des expériences de réactivation.

L'hémolyse, l'agglutination, la précipitation, bref, les réactions où sont en jeu des anticorps, s'accomplissent selon le même mécanisme et les faits découverts par Bordet ont une portée générale.

Une expérience fondamentale d'Ehrlich et Morgenroth a complété les observations de Bordet. La substance sensibilisatrice se fixe sur les antigènes (bactéries ou hématies) sans leur imprimer aucune modification visible, de telle sorte que l'antigène en dépouille le liquide qui la contenait; la destruction des globules ou des microbes est préparée par cette fixation, mais n'est consommée que par l'addition de l'alexine. D'autre part, l'alexine ne se fixe pas seule sur l'antigène; elle ne se fixe que par l'intermédiaire de la sensibilisatrice.

Cette collaboration de deux substances ou de deux ferments à une action physiologique complexe n'est pas unique en biologie. Les ferments digestifs du pancréas, amylase, saponase et surtout trypsine,

1. Les deux substances ont reçu d'autres appellations. L'alexine est nommée *complément* (ou substance complémentaire) par Ehrlich ; la *sensibilisatrice* est souvent encore appelée substance préventive ou immunisante, *substance intermédiaire*, *ambocepteur*.

ne déploient leur pleine activité qu'avec la collaboration de l'entérokinase, ferment contenu dans le suc sécrété par l'intestin grêle, et sécrété, non par les cellules ni les glandes de la muqueuse même, mais par les organes lymphoïdes, constitués par des globules blancs : on verra l'importance de ce dernier fait (Pawlow ; Chepowalnikoff ; Delezenne).

Les anticorps que nous avons cités peuvent eux-mêmes donner des anticorps : on peut préparer des antialexines et des antisensibilisatrices.

Nous connaissons maintenant tous les facteurs qui sont en jeu dans les phénomènes d'immunité : d'une part, des cellules, les phagocytes ; d'autre part, des humeurs, contenant des ferments dont l'action se conjugue, sensibilisatrices et alexine. Nous savons que des expériences de bactériolyse et d'hémolyse *in vitro* semblent signifier que les principaux phénomènes de l'immunité s'accomplissent sans la participation des cellules phagocytaires. Nous pouvons discuter le problème de plus près, et voir si la phagocytose supporte l'épreuve à laquelle les théories humorales l'ont soumise.

L'IMMUNITÉ PHAGOCYTAIRE

Chaque fois que l'organisme possède l'immunité, les microbes vis-à-vis desquels l'immunité existe deviennent la proie des phagocytes qui affluent pour les incorporer et les digérer. « Envisagée de ce point de vue, l'immunité devient un phénomène très général dépassant de beaucoup la résistance de l'organisme dans les maladies infectieuses. » En dernière analyse, elle se réduit toujours à la sensibilité cellulaire, aux influences de chimiotaxie, à une digestion intracellulaire. *L'immunité est un phénomène de digestion.*

La phagocytose est un fait d'observation *directe* dans de nombreux cas d'immunité naturelle : la ma-

ladie des Daphnies en offre l'exemple le plus simple et le plus typique ; on l'a observée chez d'autres invertébrés. Parmi les vertébrés, la grenouille résiste au bacille charbonneux par phagocytose, alors que dans les humeurs extraites de son corps le même bacille se développe très bien. Le bacille charbonneux pousse très bien dans le corps de la poule, alors que la poule résiste très bien au bacille qu'on lui inocule. Si elle devient sensible lorsqu'on la refroidit (la célèbre expérience de Pasteur), c'est que le refroidissement engourdit la phagocytose. Dans la résistance du chien au charbon, du cobaye au spirille de la fièvre récurrente, du cobaye au vibrion cholérique inoculé à dose convenable dans le péritoine, l'englobement et la digestion par les phagocytes sont des faits que l'on voit, et les figures ci-contre valent mieux qu'une description.

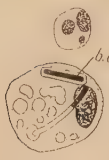

Fig. 66. - Phagocytose de bacilles charbonneux, *b. ch.*, par des macrophages du foie du rat. (Metchnikoff).

Fig. 67. — Microphage de rat bourré de bactéridies charbonneuses, *b. ch.* (Metchnikoff).

D'autre part, il n'est pas possible d'admettre que les microbes soient évacués avec les excreta par divers émonctoires. On n'en trouve dans l'urine que si le filtre rénal est percé. On n'en trouve dans la sueur que si l'on a prélevé en même temps que la sueur, par une faute de technique, une trace de sang infecté.

Il n'y a pas de digestion, même intracellulaire, sans ferments digestifs. On suit, sous le microscope, à l'intérieur des phagocytes, dans des vacuoles digestives, la digestion des microbes englobés, et le rouge neutre met en évidence l'acidité du milieu où la digestion s'opère, aussi bien que dans les vacuoles digestives d'un myxomycète ou d'une amibe, ou dans les cellules intestinales des Planaires et des Actinies.

Metchnikoff pense qu'il y a deux variétés de ferment digestif des leucocytes, correspondantes aux deux grandes catégories de phagocytes, les macrophages (qui digèrent surtout les éléments cellulaires et certains microbes d'infections chroniques, comme le bacille tuberculeux) et les microphages (qui digèrent surtout les bactéries . On les obtient en faisant des extraits des organes riches en phagocytes, ganglions lymphatiques, rate, moelle des os.

Le ferment digestif des leucocytes dans l'immunité naturelle n'est pas autre chose que l'*alexine*.

Cependant des contestations se sont élevées sur ce point et sur l'origine des alexines. Certains expérimentateurs ont soutenu, récemment, que l'alexine n'a rien à voir avec les globules blancs. Ils ont fait des extraits d'exsudats leucocytaires retirés de l'organisme et constaté, tantôt que ces extraits étaient dénués de pouvoir bactéricide, tantôt que la substance bactéricide trouvée dans les extraits accusait des propriétés nettement différentes de celles de l'alexine.

Il est de fait que dans les extraits de globules blancs, préparés par macération ou congélation, on peut ne pas trouver d'alexine capable de détruire les microbes, mais ces expériences ne prouvent pas nécessairement que les globules blancs ne produisent pas l'alexine. Il est possible que l'alexine se perde au cours de ces macérations et congélations, traitement bien brutal pour des cellules vivantes. Il se peut encore que l'alexine soit neutralisée par quelque substance antagoniste contenue dans les leucocytes et qu'on peut appeler anti-alexine : nous sommes loin de bien connaître tout ce que renferment les leucocytes. Il est concevable que, subissant au cours des manipulations une atteinte légère, ils ne laissent échapper dans le liquide qui les baigne que l'alexine; mais que, lésés plus profondément, ils laissent se dégager cette

substance neutralisante. On verra plus loin que le phénomène de Pfeiffer bien interprété parle dans ce sens : chez l'organisme bien immunisé contre le vibrion cholérique et dont les globules blancs restent intacts, les vibrions ne sont pas détruits dans les humeurs et ne sont transformés qu'à l'intérieur des globules blancs.

Selon Metchnikoff, l'alexine, sécrétée par les phagocytes, n'est jamais *excrétée*, c'est-à-dire déversée dans le sérum ou les humeurs, tant que le phagocyte reste sain ; elle ne s'en échappe que si le phagocyte est lésé (on a appelé *phagolyse* cette demi-destruction). Elle ressemble à la zymase des levures de bière, qu'on ne peut mettre en liberté que par des procédés qui dilacèrent la cellule. C'est là un fait d'une grande importance que l'on retrouvera dans la discussion du phénomène de Pfeiffer : l'action de l'alexine ne s'exerce en dehors des phagocytes que s'il y a phagolyse.

Dans l'immunité acquise, chez l'animal qui a guéri d'une infection ou que l'on a vacciné au laboratoire, d'autres ferments se développent, que l'on ne trouvait pas ou à peu près pas avant l'état d'immunité ; ce sont les *fixateurs* ou substances *sensibilisatrices* (amboceptеurs d'Ehrlich). Les fixateurs sont sécrétés par les macrophages, mais surtout par les microphages ; on les trouve dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle des os à un stade de l'immunité où ils font encore défaut dans le liquide sanguin. Ils résistent à une température plus élevée que les alexines. Ils ont des propriétés très voisines de celles de ce ferment de l'intestin grêle appelé *entérokinase*. De même que l'entérokinase prépare la fibrine à l'action de la trypsine, de même les fixateurs préparent les microbes ou autres éléments figurés à l'action de l'alexine : soulignons cette analogie entre la digestion extracellulaire et la digestion intracellulaire.

Il n'y a pas chez un animal donné plusieurs alexines distinctes : l'alexine d'un même animal peut opérer indifféremment l'hémolyse et la bactériolyse, et la digestion de bacilles typhiques aussi bien que de vibrions cholériques. Au contraire, les sensibilisatrices sont spécifiques : elles se développent par l'immunisation (vaccination ou maladie naturelle) contre des cellules infectantes.

Tandis que l'alexine n'est mise en liberté dans les liquides qui baignent les phagocytes que s'il y a phagolyse, les fixateurs sont excrétés aisément par les phagocytes; ils ressemblent, non à la zymase qui adhère au protoplasma de la levure, mais à la sucrase qui sort aisément de la cellule de levure. Tandis que la guérison ou la vaccination n'accroissent pas la quantité d'alexine, elles développent beaucoup les fixateurs ou sensibilisatrices. Si, dans l'immunité naturelle, on ne met guère en évidence la présence de fixateurs, c'est qu'il en existe peu et qu'ils restent dans les phagocytes; dans l'immunité acquise ils surabondent et passent non seulement dans le plasma et le sérum, mais dans les exsudats et les liquides d'œdème. Il peut y avoir des cas d'immunité acquise où l'organisme reste pauvre en fixateurs, on n'en trouve pas alors dans les humeurs et il faut admettre que leur action s'accomplit à l'intérieur des phagocytes.

Pour réfuter cette ancienne opinion, que les leucocytes sont un bon milieu de culture et de commodes véhicules au service des microbes, il a fallu montrer que les microbes meurent et sont digérés dans les phagocytes. Pour réfuter l'opinion que les phagocytes englobent seulement les microbes déjà endommagés ou tués par d'autres influences (humorales), il a fallu montrer que les microbes sont englobés à l'état vivant et virulent. On peut *voir* des bacilles pyocyaniques *mobiles* à l'intérieur de leucocytes de grenouille. On peut donner le charbon mortel à un cobaye en lui

inoculant des bacilles charbonneux déjà englobés dans des phagocytes de grenouille : il n'y a qu'à ne pas attendre qu'ils soient déjà digérés. Pasteur avait vu qu'on tue parfaitement la poule et le lapin en leur inoculant des bactéries du choléra des poules déjà englobées dans les leucocytes du cobaye (réfractaire à cette maladie). Donc les phagocytes saisissent bien des microbes vivants et virulents.

Prenons un animal vacciné contre des vibrions et faisons-lui une inoculation de ces microbes contre lesquels il a l'immunité; prélevons une goutte de l'exsudat que cette inoculation provoque, et installons-la à l'étuve, selon le dispositif bien connu des gouttes suspendues. Eloignés de l'organisme, les phagocytes meurent, et dans leur intérieur les microbes se multiplient : c'est comme une culture. Mais dans des phagocytes soustraits un peu plus tard à l'animal, cette culture ne se fait plus, parce qu'on a laissé aux phagocytes le temps de digérer les microbes. Peut-on mieux saisir la vie et la mort des microbes dans les phagocytes?

Les humeurs de l'organisme, a-t-on dit, ont déjà atténué la virulence du microbe infectant au moment où il est saisi par les phagocytes. S'il y a atténuation préalable, il faut encore chercher si elle est due à une action cellulaire ou à une action humorale; en tout cas il s'en faut que ce soit la règle.

Dans des expériences de Charrin et Roger, le streptocoque, le pneumocoque et le bacille pyocyanique, qui avaient poussé dans du sérum de vacciné, ne tuaient plus les animaux neufs : mais c'est qu'ils étaient imprégnés d'un sérum de vacciné, doué de propriétés préventives (sensibilisatrices) : après un bon lavage, ils manifestaient de nouveau leur virulence première.

On a dit encore : les microbes agissent par leurs toxines; les humeurs de l'organisme en possession de

l'immunité commencent par neutraliser la toxicité des microbes, qui deviennent ensuite pour les phagocytes une proie facile. Pourquoi, s'il en était ainsi, observerait-on de si profonds désaccords entre l'immunité vis-à-vis des microbes et vis-à-vis de leurs toxines? Pourquoi, chez des animaux qui sont vaccinés contre le bacille pyocyanique ou le vibrion cholérique, observe-t-on, en même temps qu'une résistance parfaite aux microbes, une sensibilité aux toxines égale à celle de l'animal neuf?

Dans ces diverses objections contre l'immunité phagocytaire, apparaît toujours cette idée d'une action directe et primitive des humeurs, qui est l'idée de la théorie humorale. Puisqu'il est admis que les sensibilisatrices circulent dans les plasmas, tandis que, selon Metchnikoff, l'alexine demeure dans les phagocytes; puisque la théorie phagocytaire soutient qu'il n'y a excrétion d'alexine que s'il y a phagolyse, il est bien certain que c'est sur ce point qu'a dû porter l'effort de la théorie humorale. Sans phagolyse, pas de destruction *extracellulaire* des microbes chez un animal immunisé; s'il y a destruction en dehors des phagocytes, c'est qu'il y a eu lésion anormale de phagocytes, phénomène qui a peu de chances de se produire spontanément dans les conditions naturelles et pourrait bien n'être qu'un accident d'expérience : c'est en effet sur ce point central que roule toute la question, telle qu'elle a été posée par la célèbre expérience de Pfeiffer.

LE PHÉNOMÈNE DE PFEIFFER ET LA THÉORIE HUMORALE.

Après les premières expériences de Flügge, de Nuttall et de Buchner, ce fut l'expérience suivante, de Behring et Nissen, qui parut expliquer l'immunité par un pouvoir bactéricide des humeurs : le sérum de cobayes bien vaccinés contre un certain

vibrion cholérique (*Vibrio Metchnikowii*) se montrait beaucoup plus bactéricide vis-à-vis de ce microbe que le sérum de cobayes neufs [1].

Il est facile d'immuniser des cobayes contre des doses mortelles (inoculées dans le péritoine) de vibrions cholériques. Pfeiffer prenait un cobaye ainsi vacciné, lui inoculait une certaine quantité de vibrions, et, prélevant avec une pipette un peu de l'exsudat péritonéal, il observait, au bout de quelques minutes, que *le liquide du péritoine était presque totalement exempt de leucocytes, et que les vibrions étaient transformés en granules*, commencement de destruction : les « virgules » étaient devenues des « points ». Ensuite ces granules se dissolvaient dans le liquide du péritoine, comme un morceau de sucre dans de l'eau. Les mêmes faits se passaient quand on inoculait dans le péritoine d'un cobaye neuf du sérum de cobaye vacciné et des vibrions.

Interprétation de Pfeiffer : dans l'organisme immunisé, les microbes sont détruits directement par les humeurs, sans intervention des leucocytes.

Tel est le phénomène de Pfeiffer, sur lequel on a tant discuté, et qui fut longtemps comme la pierre de touche des deux doctrines sur l'immunité.

Metchnikoff et ses élèves l'ont soumis à une critique sans merci. On montra d'abord que la destruction des vibrions n'est pas complète et qu'ils ne se dissolvent pas. On montra que la transformation en granules s'accomplit en dehors de l'organisme, lorsqu'on mélange un peu de culture et de sérum frais de cobaye vacciné ; même résultat lorsqu'au sérum chauffé ou vieilli (ayant perdu son alexine) on ajoute un peu de

1. Disons de suite qu'il était excessif d'en tirer une conclusion générale sur l'immunité acquise : l'expérience donnait un autre résultat avec d'autres microbes ; et dans le cas même de ce vibrion, le microbe inoculé à un animal immunisé restait plusieurs jours vivant dans son corps.

lymphe péritonéale. (C'est en répétant l'expérience de Pfeiffer que Bordet fit la découverte des deux substances dans le sérum du cobaye immunisé). Dans les tubes comme dans le péritoine, les vibrions subissent par l'intermédiaire de la sensibilisatrice l'action de l'alexine.

Puisque la transformation des vibrions en granules est due à l'action combinée de deux substances, comme nous savons que l'alexine abandonne difficilement les leucocytes et ne passe guère dans les humeurs normales, en tout autre lieu que le péritoine la transformation ne doit pas s'accomplir. En effet, si le cobaye vacciné reçoit les vibrions sous la peau, ou dans la chambre extérieure de l'œil, ou dans un liquide d'œdème passif, le phénomène ne s'accomplit pas : la sensibilisatrice s'y trouve, mais non l'alexine. Qu'on ajoute, avec un peu de sérum frais, l'alexine : la transformation en granules se produit.

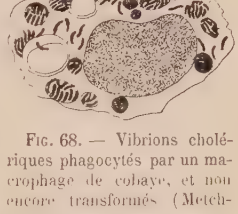

Fig. 68. — Vibrions cholériques phagocytés par un macrophage de cobaye, et non encore transformés (Metchnikoff).

Pourquoi, dans la cavité péritonéale, le phénomène s'accomplit-il, puisque l'alexine reste incluse dans les leucocytes? C'est que, par le fait même de l'inoculation, il y a eu *phagolyse*. L'injection de n'importe quel liquide dans le péritoine, de l'eau ou du bouillon par exemple, détruit une partie au moins des leucocytes qui s'y trouvent; ils laissent échapper un de leurs ferments, celui qui opère la coagulation du sang; de même ils laissent échapper cet autre ferment qui agit sur les vibrions sensibilisés, l'alexine.

Si donc on pouvait empêcher cette phagolyse initiale, on empêcherait le phénomène de Pfeiffer. C'est ce que l'expérience a prouvé. En injectant dans le péritoine du bouillon stérile, fraîchement préparé et

tiède, on rend les leucocytes beaucoup plus résistants à une inoculation nouvelle; dans le péritoine ainsi habitué, « préparé », le phénomène de Pfeiffer ne s'accomplit pas. Au lieu de la transformation en granules, dans toutes ces variantes sans phagolyse de l'expérience, les vibrions disparaissent par digestion à l'intérieur des phagocytes.

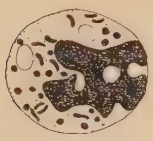

Fig. 69. — Vibrions cholériques phagocytés par un microphage de cobaye et transformés en granulations (Metchnikoff).

Prenons un cobaye fortement vacciné contre le vibrion cholérique, inoculons-lui directement dans la circulation sanguine, par la veine jugulaire, des vibrions cholériques; une demi-heure après, dans le sang circulant, on ne constate aucune transformation en granules : les vibrions ont gardé leur forme et on les voit dans les leucocytes. Il n'y a pas eu de phagolyse, pas de phénomène de Pfeiffer, aucune destruction extra-cellulaire par les humeurs.

La protection du cobaye vacciné est si bien due à la phagocytose, que si l'on engourdit l'activité des leucocytes par une injection d'opium, l'animal succombe à une dose de vibrions qui n'aurait pas tué l'animal non narcotisé.

La destruction après phagolyse, qui est le phénomène de Pfeiffer, n'est même pas un fait général. Elle est vraie du vibrion cholérique, qui est une bactérie fragile. Elle ne s'opère déjà presque pas lorsqu'au lieu de vibrions on fait l'expérience avec des bacilles typhiques; on n'observe alors qu'un phénomène de Pfeiffer atténué. Le bacille pyocanique résiste davantage; encore plus le bacille du rouget et la bactéridie charbonneuse. *Or, dans ces cas où l'action humorale n'est plus perceptible, la phagocytose est active et constante.*

Opsonines et bactériotropines. — Des théories

récentes, tout en reconnaissant l'action des phagocytes, attribuent aux humeurs une part notable dans l'immunité : les humeurs préparent les microbes à la digestion phagocytaire. Ces substances ou actions préparatoires sont les opsonines de Wright et les bactériotropines de Neufeld [1].

Selon Wright, les opsonines sont les causes déterminantes, principales, de la phagocytose, l'englobement par les leucocytes n'est que l'acte final, la conclusion. Les opsonines étant l'essentiel dans l'immunité, doivent manquer dans les sérums d'animaux neufs; il ne doit pas y avoir de phagocytose sans opsonines, donc pas de phagocytose spontanée. — Cependant la phagocytose spontanée est incontestable, comme l'ont établi les expériences de Metchnikoff et de Bordet; il suffit de lui laisser, dans les expériences *in vitro*, assez de temps pour s'accomplir; et du moment que la phagocytose spontanée existe, les opsonines ne peuvent jouer le premier rôle dans la phagocytose.

Il est certain que la présence du sérum normal favorise la phagocytose, *in vitro* (exp. de Wright et Douglas, etc.); l'action du sérum s'exerce sur les bactéries, qui sont capables de *fixer* certains éléments du sérum. Ces opsonines sont-elles des corps ou des propriétés nouvelles, inconnues avant les recherches de Wright? De nombreuses expériences ont assigné aux opsonines des sérums normaux les mêmes propriétés qui caractérisent l'alexine. Elles sont un produit des leucocytes.

1. Dans leurs expériences ces savants ont suivi la même méthode générale : la phagocytose par des leucocytes soustraits à l'organisme et mis en suspension dans des tubes de verre : c'est la phagocytose *in vitro*, inaugurée par des expériences déjà anciennes de Denys et Leclef. Metchnikoff n'avait pas manqué lui-même de comparer la phagocytose *in vitro* et *in vivo*, et il avait observé l'englobement du bacille charbonneux par les leucocytes mis en suspension dans de l'urine et de l'humeur aqueuse bouillies, c'est-à-dire dépourvues de tout anticorps.

Dans le sérum d'animaux immunisés, qui favorise la phagocytose beaucoup plus activement que ne fait un sérum normal, les opsonines ne se distinguent pas des fixateurs ou sensibilisatrices : elles se prêtent aux mêmes expériences de réactivation (Levaditi); elles sont un produit phagocytaire.

Les *bactériotropines* de Neufeld sont considérées par la plupart des expérimentateurs comme équivalentes aux opsonines des sérums de vaccinés et aux sensibilisatrices.

Il n'y a aucune raison de nier les actions qui favorisent la phagocytose. Les travaux sur les opsonines et les bactériotropines ne sont, selon un mot d'Ehrlich, qu'une floraison nouvelle de la doctrine phagocytaire. Dans les travaux de Wright et de Neufeld, c'est surtout le procédé expérimental que Metchnikoff critique. Des globules blancs extraits de l'organisme, lavés, changés de milieu, ne peuvent rendre un compte fidèle des phénomènes qui se passent dans l'organisme vivant. On opère dans des conditions anormales, et on sait que l'alexine ne s'échappe des leucocytes que dans des conditions anormales! « Le moindre changement dans la teneur en sels du liquide qui les baigne suffit pour modifier notablement la phagocytose. Les globules blancs des malades atteints de différentes maladies accusent une diminution notable de leurs propriétés vitales. La destruction des microbes est l'œuvre des phagocytes vivants et forts » (Metchnikoff, conférence Nobel). Les lavages, réfrigérations et macérations suffisent pour détruire l'alexine des leucocytes; va-t-on conclure, après ces opérations variées, que les leucocytes ne sont pas les détenteurs de l'alexine?

Les adversaires de la phagocytose disent que ce sont les propriétés humorales qui s'accroissent le plus dans l'immunité acquise. Sans doute, il s'y développe des *bactériotropines* ou *opsonines* ou *sensibilisatrices*, lesquelles d'ailleurs sont des produits de phagocytes.

Mais on peut montrer expérimentalement que les phagocytes sont modifiés dans l'immunité, et modifiés plus tôt que les humeurs. Des leucocytes empruntés à un animal vacciné contre un microbe et inoculés à un animal neuf protègent ce dernier contre une dose plusieurs fois mortelle du microbe, ce que ne font pas les leucocytes d'un animal non immunisé (exp. de Pettersson). Les globules blancs de l'organisme immunisé sont une source de substances protectrices à un moment où le liquide sanguin n'est pas encore modifié: et, grâce aux leucocytes, l'organisme demeure réfractaire à un moment où les humeurs ont déjà perdu leurs propriétés protectrices (Salimbeni).

Le sérum est un liquide où se sont déversés les ferments des globules blancs, fibrin-ferment et alexine. Il faut que des leucocytes aient été lésés pour que le sang se coagule. Par des procédés délicats et avec beaucoup de peine, on peut séparer le plasma des globules du sang et obtenir un plasma qui reste — un certain temps — incoagulable. Or les propriétés de ce plasma sont très différentes de celles du sérum : il lui manque les excrétions des leucocytes. Il est si difficile d'ailleurs d'obtenir un vrai plasma, identique à celui du sang circulant, que ces expériences doivent être analysées de très près. Quand on le prépare très vite, aussitôt après la saignée, le plasma ne contient pas d'alexine; mais de minute en minute les leucocytes qui périssent y déversent petit à petit la substance active.

Anticorps et immunité. — Innombrables sont les faits qui nous empêchent d'établir comme loi une équivalence entre les *anticorps* contenus dans un sérum et l'état d'immunité de l'animal : ce qui prouve bien qu'il y a autre chose que les propriétés humorales et que le rôle prépondérant est joué par les éléments cellulaires.

Le sérum des cobayes vaccinés contre le charbon par Behring et Wernicke, était incapable de préserver des cobayes neufs contre l'infection mortelle. Pfeiffer a vacciné des cobayes contre le microbe auquel il a attribué l'influenza de l'homme, et ces animaux vaccinés n'ont pas fourni de sérum préventif. Dans une maladie à protozoaires, comme le paludisme, il paraît exister dans certains cas une immunité, et on n'a jamais pu mettre en évidence une propriété préventive du sérum. — Prenons un exemple chez les invertébrés : les larves du scarabée rhinocéros (*Oryctes nasicornis*) sont réfractaires au charbon et on observe très bien l'englobement phagocytaire des bacilles charbonneux inoculés: or, le liquide sanguin de ces larves est un milieu de culture aussi favorable pour le bacille charbonneux, auquel elles sont réfractaires, que pour le vibrion cholérique, qui leur donne une infection mortelle.

Le chien est très résistant au charbon, et le bacille charbonneux se cultive très bien dans le sérum de chien : voilà des exemples d'immunité où le pouvoir bactéricide n'est pas en cause.

On sait depuis des expériences de Behring que le sérum de rat jouit d'un pouvoir destructif remarquable vis-à-vis du bacille charbonneux ; or, le rat n'est pas réfractaire au charbon ; et dans la mesure où il est résistant, sa résistance est due aux phagocytes ; la substance bactéricide existe dans les leucocytes ; elles n'existe pas dans le plasma circulant ni dans le plasma bien préparé par la méthode de Gengou ; elle existe dans le sérum parce que des globules blancs l'y ont déversée. Le rat est très sensible au charbon lorsqu'on parvient à l'inoculer, avec une aiguille très fine, sans provoquer d'hémorragie au point d'inoculation [1].

1. Dans cet exemple du rat, il ne s'agit pas d'un anticorps obtenu par vaccination, mais d'un désaccord entre l'immunité *naturelle* et le pouvoir bactéricide *naturel* du sérum.

L'immunité vis-à-vis des toxines fournirait en abondance des exemples analogues; elle trouvera sa place au chapitre suivant.

Souvent, Pfeiffer a vu ses cobayes bien immunisés contre le vibrion cholérique succomber à l'injection d'une dose modérée de vibrions, et le sérum de ces cobayes pouvait servir à réaliser le phénomène de Pfeiffer[1].

La tuberculine bien maniée exerce une action favorable chez beaucoup de tuberculeux, et détermine l'apparition d'anticorps dans leur sérum. Jochmann a fait tout récemment des observations de cet ordre sous la direction de R. Koch, et a cherché s'il existe une correspondance entre l'apparition et la quantité des anticorps, et la résistance de l'organisme. Il lui a été impossible d'affirmer que la présence des anticorps signifiât la guérison. Certains malades manifestent une grande amélioration clinique en même temps que des anticorps; d'autres ne s'améliorent pas moins sans anticorps et dans d'autres cas les anticorps coexistent avec de redoutables et fatales aggravations. Va-t-on conclure à l'immunité de ces malades d'après des expériences *in vitro*?

1. Tout récemment, Citron a montré que le sérum de lapins activement immunisés contre la bactérie dite du hog-choléra possède des propriétés préventives pour des cobayes, alors qu'il n'en possède aucune pour des lapins neufs. Des lapins préparés avec des extraits de bacilles et qui n'avaient pas l'immunité active ils succombèrent à l'inoculation d'épreuve des bacilles vivants), n'en possédaient pas moins des propriétés préventives pour des cobayes. — Choukewitch, reprenant ces expériences, a préparé des lapins par des inoculations intraveineuses abondantes des mêmes bacilles, mais de bacilles tués : un seul lapin sur toute une série acquit l'immunité vis-à-vis des microbes vivants; mais dans toute la série, aussi bien chez les non immunisés que chez l'unique vacciné, le sang contenait en abondance des anticorps, sensibilisatrices, opsonines, etc. Il en contenait même en beaucoup plus grande quantité que le sérum de lapins véritablement immunisés par inoculations sous-cutanées de bacilles virulents.

L'immunité est bien une fonction cellulaire, et on ne peut se passer de cette dose de « vitalisme » inhérente à la phagocytose.

« L'acte final de la réaction des phagocytes est constitué par les processus physiques ou physico-chimiques de la digestion des microbes, à l'aide des cytases, favorisées par les fixateurs; dans la défense contre les poisons, les phagocytes doivent aussi exercer une influence chimique. Mais avant que ces phénomènes se mettent en jeu, les phagocytes manifestent des actes purement biologiques, tels que la perception des sensations chimiotactiques et autres mouvements dirigés vers les endroits menacés, l'englobement des microbes et l'absorption des toxines, et enfin la sécrétion des substances qui doivent être utilisées dans la digestion intracellulaire » (Metchnikoff. *L'immunité*, p. 590).

CHAPITRE XI

L'IMMUNITÉ

TOXINES ET ANTITOXINES. — CONCEPTIONS CHIMIQUES ET PHYSIQUE DE L'IMMUNITÉ.

Théorie des chaines latérales. Origine des anticorps. Théorie des équilibres chimiques.

Le point de vue physique : Bordet. Phénomènes d'absorption ou d'adhésion moléculaire. Explication de la spécificité. Analogies entre les réactions d'anticorps et des réactions de colloïdes. Actions des lipoïdes.

La Phagocytose et les toxines. Rôle nécessaire de l'organisme. L'origine des anticorps et l'expérience de Wassermann. Les phagocytes vis-à-vis des poisons minéraux et des poisons microbiens, toxines et endotoxines.

C'est la découverte des antitoxines qui a inauguré l'étude des anticorps. C'est le besoin d'expliquer l'action des antitoxines sur les toxines qui a suscité des théories sur ce problème particulier et sur les anticorps et l'immunité en général.

On pensa d'abord que dans l'organisme immunisé qui fabrique l'antitoxine, de même que dans l'organisme qui la reçoit pour être immunisé, les cellules jouent un rôle. Buchner émit l'hypothèse que l'organisme forme l'antitoxine en transformant la toxine ; il citait comme analogie lointaine la transformation d'un composé en un autre par polymérisation. Mais il est difficile de comprendre pourquoi il y a une telle disproportion entre la toxine inoculée et l'antitoxine produite : l'organisme du cheval produit, d'après Knorr,

pour une unité de toxine, 100.000 unités d'antitoxine.

Buchner fit une belle expérience qui n'a rien perdu de son intérêt, lorsqu'il montra qu'en tenant compte des différences de poids et de sensibilité native, un mélange de toxine et d'antitoxine tétanique, qui est neutre pour le cobaye, est mortel pour la souris : comment ne pas croire que l'organisme, cobaye ou souris, est pour quelque chose dans les phénomènes ? Les mêmes idées furent, dès la création de la sérothérapie, soutenues par Roux.

Mais, d'autre part, l'action de l'antitoxine sur la toxine, qui semblait être une neutralisation, dans le tube à expériences comme chez le vivant, avait l'allure d'une réaction chimique, et la pratique médicale obligeait à titrer les sérums et à mesurer leur action ; on laissa de côté ces idées de Buchner et de Roux, que l'on devait d'ailleurs retrouver ; on soumit autant que possible les phénomènes biologiques à des études quantitatives ; on voulut se représenter l'action des antitoxines sur les toxines comme une réaction chimique.

Théories des chaînes latérales. — La théorie chimique la plus connue de l'action des antitoxines et des anticorps en général, est celle d'Ehrlich ; on la désigne couramment sous le nom de « théorie des chaînes latérales ». La première idée de son auteur fut d'établir dans les faits des rapports fixes, indépendants autant que possible des variations des organismes, et d'éliminer tout « vitalisme » au profit de l'étude quantitative. D'emblée il adopta la méthode d'expérimentation *in vitro*. La connaissance des toxines diphtérique et tétanique profita des facilités plus grandes qu'offre l'étude d'autres toxines : hémolysines et agglutinines, ferments et antiferments (ricine, abrine, lab et antilab, etc.). Des expériences préparatoires démontrèrent *in vitro* la valeur générale des

mêmes lois. A son point de départ, Ehrlich croit à l'équivalence des actions curative et préventive *in vivo*, et neutralisante *in vitro*, de la toxine diphtérique : croyance que des expériences ultérieures devaient ébranler.

Le second pas fut de démontrer que l'antitoxine ne *détruit* pas la toxine, mais que les deux corps se combinent pour former un composé (neutre au point de vue physiologique), comme un acide et une base se combinent pour donner un sel.

L'antitoxine ne détruit pas la toxine, car on peut récupérer les corps qui entrent en réaction. Par exemple, la neurotoxine du venin de cobra résiste au chauffage à 68° : en chauffant le mélange neutre venin + antivenin dans les 10 minutes qui suivent la confection du mélange, on recouvre la toxine (exp. de Calmette). D'un mélange neutre cobra-hémolysine + antivenin, on peut recouvrer l'hémolysine par l'action de l'acide chlorhydrique : l'hémolysine reprise manifeste son action dès qu'on ajoute la lécithine nécessaire (exp. de Morgenroth). Un mélange toxine + antitoxine diphtériques (24 heures de contact) inoffensif pour le lapin, redevient nocif lorsqu'on le traite par l'acide chlorhydrique, parce que la toxine est reprise (exp. de Morgenroth et Willanen). La chaleur, la filtration, l'action d'une diastase digestive, sont encore des moyens de dissocier la combinaison toxine + antitoxine, à condition qu'on intervienne dans un délai convenable.

Comment se représenter la toxine et l'antitoxine? Comme des substances albuminoïdes, à grosses molécules, que l'on peut représenter par des figures stéréochimiques, comportant un noyau sur lequel sont implantées les chaînes latérales. Pour rendre compte de l'action de la toxine sur une cellule, on n'a qu'à figurer les molécules du protoplasma cellulaire par des formules du même genre. Les molécules de toxine entrent en relation ou en combinaison avec les molé-

cules cellulaires par ces groupes atomiques ou chaînes latérales : Ehrlich les appelle « récepteurs » ou « groupes haptophores ». Le terme de chaînes latérales est emprunté à la chimie du benzol. Ces symboles stéréochimiques avaient été introduits dans la science par Emile Fischer, pour représenter l'action spécifique des ferments : un corps agit spécifiquement sur un autre parce qu'un groupe atomique de l'un s'adapte à un groupe atomique de l'autre comme une clef à *sa* serrure. Ainsi le groupe haptophore d'une toxine se fixe sur le récepteur d'une cellule : groupe haptophore et récepteur sont des « chaînes latérales ».

Et voici l'idée centrale de la théorie : c'est ce même mode d'action chimique ; ce sont ces mêmes rapports entre récepteurs et groupes haptophores, figurés d'après les réactions de la chimie organique ; c'est cette stéréochimie moléculaire, qui expliquent tous les phénomènes vitaux : action de la toxine sur la cellule ; action de l'antitoxine sur la toxine ; production des antitoxines, et immunité en général. Enfin, comme ce sont les mêmes fixations et liaisons qui interviennent dans les échanges nutritifs et dans tout le métabolisme de la matière vivante, la conception des chaînes latérales devient une théorie générale de la nutrition : si bien qu'avec ce langage chimique et cet esprit mécaniste, Ehrlich aboutit à la même formule que Metchnikoff avec son explication « vitaliste », ou mieux, biologique : l'immunité est une fonction de nutrition.

C'est l'idée qui a dirigé Ehrlich dans sa vie scientifique tout entière, et c'est de ce principe que nous avons à redescendre pour retrouver les principales lois de l'immunité.

Représentons-nous la molécule du protoplasma comme douée de fonctions nombreuses et variées, dont les agents ou les supports sont des groupes atomiques distincts. Cette molécule comprend un noyau

central (analogue au noyau des composés aromatiques) qui assure son individualité permanente, et de nombreuses chaines latérales ou récepteurs, qui sont comme des organes de relation ou de nutrition du noyau. Les principes alimentaires et aussi les principes toxiques qui circulent dans le sang et les humeurs ont des groupes haptophores qui sont fixés par les récepteurs de la cellule. Ainsi s'opèrent toutes les modifications du protoplasma.

Soit un poison comme la toxine tétanique, introduit dans l'organisme. Nous savons par des expériences certaines qu'il est « fixé » par diverses cellules, et surtout par les cellules nerveuses. La molécule de toxine est traitée par des récepteurs déterminés de la cellule nerveuse comme une matière alimentaire; elle possède un groupe haptophore qui s'accroche au récepteur; mais elle possède aussi un groupe toxophore, groupe atomique qui exerce la fonction toxique; c'est par l'intermédiaire du groupe haptophore que le groupe toxophore se fixe sur la cellule nerveuse et agit comme poison.

Si la toxine a été inoculée en quantité suffisante, de nombreux récepteurs cellulaires sont occupés, accaparés par les molécules toxiques; la cellule, privée de l'usage de ces récepteurs, est fonctionnellement diminuée, sa nutrition est menacée. Mais tout protoplasma lésé jouit d'un pouvoir de réparation ou de régénération; la cellule refait des récepteurs; elle en refait même beaucoup plus qu'il ne lui en faut. Comme l'a enseigné Weigert, la matière vivante surexcitée par la lésion se répare bien au delà de ses besoins; ces récepteurs régénérés en surabondance, la cellule les laisse tomber, ils passent dans le courant des humeurs; c'est eux qui, si l'on fait à l'organisme une nouvelle injection de toxine, la fixeront et la neutraliseront. *L'antitoxine n'est pas autre chose que ces récepteurs libres.* Elle fait office de paraton-

nerre. Prélevée sur l'organisme qui l'a fabriquée et reportée sur un autre organisme, elle conservera cette même propriété de fixation; dans les sérums thérapeutiques, c'est elle qui agit.

Ainsi, entre les récepteurs qui fournissent l'antitoxine et les « nutrirécepteurs » normaux de la cellule, il n'y a pas de différence essentielle. La cellule sensible au poison produit un contre-poison; mais le contre-poison peut être produit aussi par des cellules non sensibles; non seulement par des cellules nobles,

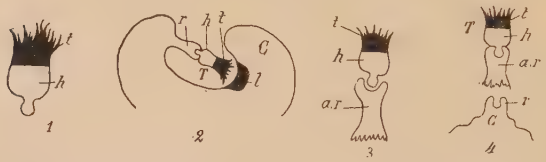

Fig. 70. — Schémas qui aident à se représenter la théorie de Ehrlich.
1. Groupe haptophore *h*, et groupe toxophore *t*.
2. Cellule C, lésée en *l*; son récepteur *r*. La toxine est représentée par T, avec son groupe haptophore *h* et son groupe toxophore *t*.
3. Une molécule de toxine; groupe haptophore *h*; groupe toxophore *t*; anticorps ou récepteur libre *a. r.*
4. Une cellule C, avec un récepteur fixe *r*; un récepteur détaché et libre formant l'anticorps *a. r.*; la toxine T, avec son groupe haptophore *h* et son groupe toxophore *t*.

mais par des cellules conjonctives; il faut ajouter ici, d'après les expériences de l'école de Metchnikoff, par les leucocytes.

Dans la bactériolyse et dans l'hémolyse telles que les ont définies les expériences de Bordet, et qui sont des phénomènes d'immunité, entrent en jeu le complément et l'ambocepteur (ou sensibilisatrice). Le complément est un groupement préexistant dans l'organisme. L'ambocepteur est analogue à l'antitoxine; mais il possède deux groupes haptophores, l'un qui opère la liaison avec les cellules (hématie ou bactérie); c'est le groupe *cytophile*; l'autre qui

opère la liaison avec le complément : c'est le groupe *complémentophile*. Les anticorps sont des récepteurs ou ambocepteurs libres, détachés des cellules où ils se sont formés.

Il est impossible de suivre ici tous les développements de la théorie des chaînes latérales. Ehrlich l'a compliquée presque à outrance, pour embrasser l'infinie complexité des faits observés dans les expériences sur les divers anticorps : antitoxines, hémolysines, bactériolysines et autres cytotoxines, précipitines et agglutinines. Partout règne l'idée maîtresse : donner une représentation chimique de la nutrition, et, comme cas particulier de la nutrition, de l'immunité.

Imaginée pour expliquer d'abord la physiologie de la toxine et de l'antitoxine diphtériques, c'est sur ce terrain qu'elle s'applique le plus exactement aux faits, mais elle ne s'est pas seulement compliquée pour embrasser le plus grand nombre possible de faits, elle a dû se compliquer pour satisfaire à son principe théorique d'explication chimique.

C'est pour expliquer tous ces faits[1] qu'a été imaginé le groupe haptophore distinct du groupe toxophore, et qu'on a distingué de la toxine les *toxones* et *toxo-*

1. Le bouillon de culture du bacille diphtérique, qui constitue la toxine brute, n'est pas simple : pourquoi le serait-il plus que le bouillon de culture tétanique, qui renferme au moins deux poisons, la tétanolysine et la tétanospasmine ? — Les produits de la vie cellulaire sont souvent très complexes ; Ehrlich cite avec raison l'écorce de quinquina avec sa vingtaine d'alcaloïdes, et la cellule hépatique avec une bonne dizaine de ferments. — La toxine abandonnée à elle-même, même à l'abri de la lumière et de la chaleur, ne tarde pas à se modifier, elle vieillit ; son activité non seulement diminue, mais change qualitativement. — La toxine agit après une période d'incubation. — La neutralisation par l'antitoxine ne suit pas la même marche lorsqu'à une quantité déterminée de toxine on ajoute la quantité convenable de toxine en une seule ou plusieurs fois (phénomène de Danysz-Dungern).

noïdes. Mais c'est aussi parce qu'il fallait accorder les faits avec l'idée que toutes ces actions sont chimiques, et surtout avec la loi des *multiples*, qui veut qu'une même quantité de toxine soit toujours neutralisée par une même quantité d'antitoxine. La théorie se flatte aussi d'expliquer la spécificité des anticorps. La complexité des formules est assez grande pour qu'une hémolysine contre les globules de chèvre diffère d'une hémolysine contre les globules de lapin. On explique même les cas assez nombreux où la spécificité n'est pas rigoureuse : divers récepteurs possédant en commun certains éléments, il est concevable qu'un sérum précipitant pour le sérum de cheval le soit aussi pour le sérum d'âne.

La théorie des chaînes latérales a rendu de grands services; elle a, comme disent ses partisans, une grande vertu « heuristique », c'est-à-dire qu'elle a fait découvrir nombre de phénomènes intéressants; elle a acheminé Ehrlich à ses travaux de chimiothérapie, où il a remporté de magnifiques succès. On ne peut dire cependant que ces heureux résultats prouvent la vérité de la théorie ; la découverte du « 606 », par exemple, ne prouve pas l'existence des chaînes latérales et la vérité de la théorie chimique de l'immunité.

Théorie des équilibres chimiques. — C'est encore pour expliquer l'action toxine+antitoxine qu'Arrhenius, Madsen et Walbum ont proposé une autre théorie chimique. Ils critiquent la complication de celle d'Ehrlich ; ils n'admettent pas l'extrême complexité du poison diphtérique ; ils attachent une grande importance à l'expérience des saturations partielles (Danysz - Dungern). Les faits s'expliquent si l'on conçoit la réaction toxine+antitoxine comme une réaction chimique, non pas entre un acide fort et une base forte, mais entre un acide faible et une

base faible, par exemple l'ammoniaque et l'acide borique. La réaction toxine+antitoxine est assimilable aux réactions réversibles, admettant un état d'équilibre instable entre les composés, et régie par la loi des masses de Guldberg et Waage[1].

Il faut donc que la combinaison toxine-antitoxine soit dissociable; Arrhenius et Madsen pensent l'avoir démontré par leurs expériences de diffusion du mélange sur une colonne de gélatine solidifiée et par des expériences de partage (par ex., partage des agglutinines entre les bactéries et le liquide où elles sont immergées). Plusieurs faits qui ont imposé à Ehrlich l'hypothèse des toxines s'expliquent, pour Arrhenius, par ces dissociations et en général par ce fait que les anticorps et antigènes n'ont les uns pour les autres qu'une affinité faible.

Aux expériences de diffusion, on a répondu que la dissociation ne s'accomplit que parce qu'on verse sur la gélatine un mélange auquel on n'a pas donné le temps de former une combinaison définitive. A l'hypothèse d'une quantité de toxine *libre* dans les mélanges, on a répondu qu'à ce compte l'antitoxine n'agirait jamais dans l'organisme : l'organisme fixant la toxine libre, l'équilibre toxine+antitoxine est rompu, une nouvelle quantité de toxine doit être mise en liberté, et ainsi de suite.

Les physico-chimistes font beaucoup de réserves sur l'idée maîtresse de la théorie d'Arrhenius, c'est-

1. Lorsqu'un corps en solution, de concentration moléculaire m, réagit sur un autre corps en solution, de concentration n, la masse du corps formé par leur combinaison est, pour un temps donné, proportionnelle au produit mn.

Par exemple, lorsque dans un volume donné 3 molécules d'alcool réagissent avec 2 molécules d'acide acétique, la quantité d'éther acétique formé, dans un temps donné, est $3\times2=6$; si 5 molécules d'alcool réagissent avec 3 molécules d'acide acétique, la quantité d'éther acétique formé dans le même temps s'exprime par $5\times3=15$.

à-dire sur l'emploi des lois des équilibres chimiques et des vitesses de réaction pour deviner quelque chose des réactions qui s'accomplissent *entre des corps sur lesquels on ne sait rien au point de vue chimique.* Nernst a constaté l'usage qui a été fait des lois des actions réversibles, et il nie la possibilité d'appliquer à des substances colloïdales les lois établies pour des liquides homogènes.

Ce n'est pas qu'il soit étrange d'essayer l'application des lois physico-chimiques aux phénomènes biologiques, malgré la variabilité des êtres vivants et de leurs produits. Il n'est pas possible que les biologistes se refusent à chercher des lois quantitatives et à appliquer les lois physico-chimiques aux phénomènes d'immunité. On a obtenu dans l'étude des diastases des résultats quantitatifs, et Ehrlich a découvert des faits du plus grand intérêt grâce à ses expériences *in vitro*, aux titrages, aux essais de mesure. Il n'y a qu'à s'entendre sur les conventions nécessaires (la physique ne s'en est pas non plus dispensée) et à ne plus abuser d'expressions comme celle de « guérison *in vitro* ».

On reviendra toujours au point de vue biologique quand ce sera nécessaire, comme Ehrlich y revenait en faisant état des idées de Weigert sur la régénération du protoplasma.

LE POINT DE VUE PHYSIQUE

Bordet a rejeté le système d'Ehrlich et rapproché les réactions antigènes+anticorps des phénomènes d'absorption et d'adhésion moléculaire, même avant qu'on ne les comparât de plus près aux réactions entre colloïdes.

Il ne reproche pas seulement à la théorie des chaînes latérales d'être trop compliquée ; il en critique l'esprit même.

Le problème de l'immunité n'est pas mûr; la solution viendra d'un côté d'où nous ne l'attendons probablement pas. Nos connaissances comportent d'énormes lacunes. A quoi bon faire des généralisations aventureuses que les faits biologiques n'admettent guère jusqu'ici? Toute théorie que l'on construira jusqu'à nouvel ordre s'appuiera sur des faits non démontrés. Tenons-nous près de l'expérience; contentons-nous d'avancer à petits pas. La théorie d'Ehrlich est dangereuse en ce qu'elle offre trop facilement des schèmes qui ont l'apparence d'explications et qui risquent de tromper l'appétit de la recherche. Pour moi, ajoute Bordet, je n'ai pas voulu faire une théorie; je n'apporte pas de conception générale; les hypothèses que j'ai proposées méritent à peine ce nom, tant elles s'éloignent peu de l'énoncé critique des expériences. Au risque de passer pour un esprit peu généralisateur, je m'attache aux faits sans les plier à un système.

Dans les phénomènes d'immunité, nous observons des fonctions; à quoi bon les matérialiser et les figurer chacune par un groupe atomique? On nous dit, dans la théorie des chaînes latérales, que l'anticorps n'est pas autre chose que le récepteur cellulaire impressionné par l'antigène. Cette identité n'est pas prouvée. Pourquoi la cellule avec son pouvoir d'adaptation et de réaction, ne produirait-elle pas quelque substance nouvelle, originale?

Quand la « substance » que nous appelons agglutinine agglomère cellules ou bactéries, met-elle en jeu un groupe atomique (ou chaîne latérale) qui se fixe, et un autre groupe qui agglutine? Explication artificielle : en réalité, ce n'est pas l'agglutinine qui agglutine, c'est un sel. L'antigène (bactérie) et l'anticorps (agglutinine) forment un couple qui produit des flocons, ou, comme on dit maintenant, qui est « flocculable » par les électrolytes. C'est ce couple ou « complexe » qui

s'agglutine[1] ; c'est un couple analogue qu'il faut envisager dans toutes les réactions antigènes+anticorps, et la théorie d'Ehrlich a le tort de tout attribuer à l'anticorps et rien à l'antigène. Il n'y a pas d' « ambocepteurs » ; il n'existe que des « unicepteurs » capables d'absorption.

Ce n'est donc pas pour discuter des points de détail que Bordet a accumulé les expériences sur le mode de fixation de l'alexine sur la sensibilisatrice. Il a trouvé sur ce terrain les principaux faits qui rendent la théorie des chaînes latérales inacceptable comme doctrine, sinon comme représentation imagée de certains phénomènes. Le fait important, c'est qu'il n'y a jamais absorption d'alexine par une sensibilisatrice sans qu'il y ait présence d'un antigène, tant il est vrai que c'est le couple anticorps-antigène qui absorbe l'alexine. Si l'alexine d'un animal peut différer de l'alexine d'une autre espèce animale, dans un même sérum donné il n'existe, contrairement à la théorie d'Ehrlich, qu'une alexine, ou plutôt une même propriété alexique (Exp. de Bordet, Gay, Muir et Browning, etc.). C'est parce que Bordet a raison sur ces points que la réaction de Bordet-Gengou (fixation de l'alexine) a pu être appliquée avec tant de succès à divers diagnostics bactériologiques, et récemment, par Wassermann, au diagnostic de la syphilis.

Enfin si l'alexine se fixe, non sur la sensibilisatrice, mais sur le couple antigène-anticorps, il n'y a aucune raison d'admettre l'existence d'un groupe haptophore tel que le groupe « complémentophile », qui serait indispensable à la sensibilisatrice pour fixer l'alexine. Cette question a été pendant un certain temps comme un *test* de la théorie des chaînes laté-

1. Le sel agit sur les bactéries chargées d'agglutinine, mais il agit aussi sur des bactéries qui ont absorbé divers composés du fer, de l'uranium ou de l'aluminium.

rales et elle paraît résolue en faveur des idées de Bordet [1].

Dès le début de ses recherches, en 1896, Bordet a conçu les réactions d'immunité, non comme des combinaisons chimiques, mais comme des phénomènes physiques d'absorption ou d'adhésion moléculaire. Il pensait que dans l'agglutination (où les microbes sont passifs, puisque les microbes tués s'agglutinent), le sérum agit en modifiant les relations d'attraction moléculaire entre les microbes et le liquide ambiant, et que, dans la première phase au moins du phénomène, les microbes se comportent comme des particules quelconques. Sous l'influence des idées de E. Duclaux, il notait les ressemblances entre l'agglutination et la coagulation en général. Au point de vue des propriétés coagulantes et dissolvantes, il rapprochait les sérums actifs des sucs digestifs et, comme Ehrlich, à la suite de Metchnikoff, mais encore d'un autre point de vue, il voyait aussi dans l'immunité un cas particulier de la physiologie de la digestion.

C'est à peine alors si l'on avait commencé à porter dans l'étude de l'immunité les résultats de l'étude des colloïdes, et les liquides de l'organisme, les toxines et les antitoxines n'avaient pas encore été étudiés au point de vue de leur constitution colloïdale. Le phénomène d'*adsorption* (on a de préférence employé le préfixe *ad*, exprimant l'idée d'attraction et d'adhésion) étant très général, ne dépend pas absolument de l'état colloïdal des corps et Bordet employait volontiers, pour rendre son idée sensible, la comparaison avec les phénomènes de teinture. L'action de l'antitoxine sur la toxine lui paraissait semblable à celle, par exemple, de l'iode sur l'amidon ; la sensibilisatrice qui prépare les microbes ou les cellules à l'action de

1. Exp. d'Ehrlich et Sachs et de Sachs et Bauer ; Exp. de Bordet et Gay, de Bordet et Streng, sur l'hémolyse avec le sérum de bœuf.

l'alexine, lui paraissait agir à la façon des *mordants* en teinture, intermédiaires nécessaires de la fixation de telle couleur sur telle étoffe. Ainsi, dans l'hémolyse, l'union de la sensibilisatrice et de l'hématie (anticorps + antigène) forme un « couple » ayant pour l'alexine une avidité d'adsorption plus manifeste que celle du globule normal ; l'alexine a tendance à se précipiter sur le globule sensibilisé et l'attraction que celui-ci exerce est d'autant plus forte qu'il est sensibilisé plus énergiquement [1].

Les corps inorganisés présentent des phénomènes semblables. L'eau roule sans y adhérer sur un verre de montre enduit de paraffine. Mais si l'eau contient en suspension du sulfate de baryte, elle mouille la paraffine et s'étale, ce qui tient à ce que la surface de la paraffine s'est tapissée par adhésion moléculaire d'une mince couche blanche de sulfate de baryte mouillable par l'eau ; cette couche résiste au rinçage par l'eau et ne s'enlève que par frottement. Il y a d'ailleurs des substances qui empêchent cette fixation du sulfate de baryte sur la paraffine, comme il y en a qui empêchent la fixation de l'alexine sur les globules sensibilisés.

Sur les points les plus importants de la question toxine + antitoxine, la théorie physique prend le contrepied de la théorie chimique d'Ehrlich ; l'une simplifie là où l'autre complique.

Dans la théorie chimique, une même quantité d'antitoxine doit se combiner à une même quantité de toxine, et pour combler les écarts que présentent les faits, on a introduit l'hypothèse du groupe haptophore,

1. Un sérum qui a la propriété d'être empêchant vis-à-vis de l'hémolyse agit en maintenant l'alexine au sein du liquide dans un état plus marqué de suspension ou de dissémination ; il la maintient dans un état plus stable, tandis que l'eau physiologique créerait un état instable dans lequel l'alexine se condenserait, se précipiterait sur la cellule sensibilisée qui l'attire.

disjoint du groupe toxophore, et les toxones, les toxoïdes, etc. Au contraire, Bordet admet que l'antitoxine s'unit à la toxine en proportions variables ; la toxine peut en fixer, s'en teindre, plus ou moins, de même que l'amidon peut absorber des quantités variables d'iode et se teindre en bleu plus ou moins foncé ; — de même dans l'hémolyse, les globules peuvent absorber des doses variables de substance active, selon la concentration des solutions et la durée du contact. Nous sommes loin de la chimie à équivalents.

Lorsqu'à une quantité donnée de toxine on ajoute une quantité d'antitoxine qui ne suffit pas à la neutraliser complètement, il n'y a pas accaparement de l'antitoxine par une partie des molécules de toxine, formant avec elle une combinaison complète, tandis que tout le reste de la toxine resterait libre ; contrairement à cette conception chimique, l'antitoxine se répartit également sur toute la toxine présente, qui est atténuée dans toute sa substance et exercera une action physiologique amoindrie. Pour reprendre la même analogie, on peut dire qu'elle est teinte faiblement. Elle produira des actions toxiques qui peuvent être qualitativement différentes de l'action d'une toxine intacte ou d'une toxine complètement neutralisée, sans qu'il soit besoin d'admettre un état chimique spécial (toxones)[1].

Le phénomène de Danysz-Dungern (l'antitoxine n'a pas la même action sur la toxine lorsqu'on fait le mélange des mêmes quantités en une ou en plusieurs

1. On s'explique aisément le fait observé pour la première fois par Ehrlich : la difficulté de préparer des mélanges toxine + antitoxine qui soient exactement neutres. Les effets produits par une hémolysine plus ou moins neutralisée et les expériences de Grassberger et Schattenfroth sur la toxine et l'antitoxine du charbon symptomatique ont confirmé les vues de Bordet sur la réaction toxine + antitoxine.

fois) ne nous oblige pas d'admettre dans la toxine plusieurs composants chimiquement distincts. Plongez une grande feuille de papier-filtre dans une solution assez largement diluée d'un colorant : la feuille prend une coloration faible. Coupez la feuille en morceaux que vous immergerez tour à tour un temps convenable : les premiers morceaux fixeront le colorant et les derniers n'en trouveront presque plus. Mettez à la place du colorant l'antitoxine, et à la place du papier la toxine : si on fait le mélange en une seule fois, la toxine est atténuée dans sa totalité ; si on fait le mélange en plusieurs fois, les premières portions de toxine prendront l'antitoxine, et les dernières, qu'on n'a pas neutralisées, resteront beaucoup plus toxiques.

Le fait que les mélanges toxine+antitoxine (et en général antigène+anticorps) deviennent, lorsqu'on leur en donne le temps, moins dissociables et plus stables, s'explique encore par les phénomènes d'absorption. Lorsqu'une étoffe est placée dans un bain colorant, la couleur perd son adhésion au liquide du bain et adhère de plus en plus intimement à l'étoffe, jusqu'à ce qu'elle ne puisse plus se redissoudre. On peut citer l'exemple des précipités que l'alcool produit dans certains liquides albumineux : précipités qui se redissolvent assez facilement dans l'eau lorsqu'ils viennent d'être produits, mais, après un certain temps de concentration, ne se redissolvent plus. Lorsque trois substances sont en présence, il peut y avoir concurrence entre deux d'entre elles pour la fixation de la troisième ; et ainsi certaines exerceront une action protectrice, comme les substances albumineuses du sang protègent les hématies contre l'action du savon (Meyer) ou du sérum d'anguille (Frouin) [1].

1. Le citrate de soude protège les hématies contre l'action agglutinante et hémolytique du sulfate de barium. La lécithine contenue dans le sérum de bœuf est tenue en échec, vis-à-vis d'hématies du cobaye, par quelque substance albuminoïde.

Ce que la théorie physique n'a pas encore expliqué, c'est la spécificité des actions d'immunité. Mais elle n'est pas incapable de l'expliquer.

Il n'est pas difficile de concevoir que des modifications physiques légères changent les affinités, définies par l'adhésion moléculaire; ce n'est pas plus inconcevable que les innombrables groupements moléculaires admis par la théorie des chaînes latérales. Par exemple, le sérum préparé chez un animal contre une substance albuminoïde n'a pas les mêmes propriétés que le sérum obtenu contre la même substance préalablement chauffée (exp. d'Obermeyer et Pick). Le sérum de poule agglutine les lipoïdes extraits des hématies du lapin beaucoup plus énergiquement que les lipoïdes extraits des hématies du bœuf. On peut aisément baser sur les phénomènes d'absorption une théorie de la spécificité, et d'ailleurs de telles théories existent. Elles sont jusqu'ici trop philosophiques : contentons-nous de savoir que l'expérience a déjà donné les germes d'une explication scientifique.

Les colloïdes. — Après que Bordet eut expliqué l'agglutination et l'hémolyse par des attractions et des adhésions moléculaires et comparé ces phénomènes à des phénomènes de teinture, les expériences de Zangger et de Landsteiner et Jagic établirent les premières analogies entre les phénomènes d'immunité et la physique des colloïdes.

Les réactions entre colloïdes, ou entre solutions et colloïdes, se ramènent à des phénomènes d'attraction moléculaire, d'absorption et d'*adsorption*. Les corps y participent *en proportions variables;* la pression et la température y jouent un rôle. Les colloïdes (de charge électrique contraire) exercent les uns sur les autres une action « floculante » ou précipitante, qui peut manquer lorsque l'un est en quantité trop grande dans le mélange ; un colloïde peut empêcher la précipita-

tion d'un autre colloïde par un sel. Dans beaucoup de cas, la loi des charges électriques contraires est masquée par ce fait que les colloïdes albumineux sont amphotères, peuvent neutraliser des acides aussi bien que des alcalis, et se comporter dans une solution acide comme des bases, dans une solution basique comme des acides.

Les antigènes et anticorps qui sont en jeu dans l'immunité sont-ils des colloïdes? Les seuls dont on connaisse la composition chimique, les lipoïdes (corps gras, dont les types sont la lécithine et la cholestérine), se comportent, en suspension dans un milieu aqueux, comme des colloïdes. Les autres, qui appartiennent vraisemblablement au groupe des protéines, se comportent aux points de vue de la diffusion de la dialyse, de l'action de la chaleur, de l'instabilité, comme les colloïdes; et leurs principales réactions sont étroitement analogues à celles des colloïdes. Il peut d'ailleurs exister entre les anticorps et antigènes d'une part, et les colloïdes d'autre part, de notables différences, sans que les lois générales d'attraction et d'adsorption cessent de s'appliquer aux uns comme aux autres.

L'agglutination et la précipitation ressemblent de très près à la floculation des colloïdes. Les microbes se comportent vis-à-vis d'un sérum précipitant comme ils se comportent vis-à-vis de certaines substances étrangères à l'organisme, telles que la gélatine ou la gomme arabique.

Des bactéries en présence d'une solution de chlorure de fer sont préservées, par l'hydrate de fer colloïdal, contre l'agglutination par leur agglutinine spécifique.

On a « imité » les phénomènes de l'hémolyse spécifique (par sérum d'animaux préparés), en faisant agir sur les globules les systèmes acide silicique-lécithine, ou hydrate de fer colloïdal-sérum de chien, ou saponine-taurocholate de soude: les deux catégories

de phénomènes peuvent être exprimés par les mêmes courbes (Zangger; Mlle Cernovodeanu et V. Henri). Le complément peut être fixé par les corps les plus divers : peptone de Witte, cellules de levure, cellules d'organes, glycogène et précipités divers.

La réaction toxine+antitoxine a pu être « imitée » en faisant réagir l'acide arsénieux et l'hydrate de fer colloïdal. On reproduit avec des colloïdes le phénomène de Danysz-Dungern : le résultat final de la précipitation d'une suspension colloïdale n'est pas le même lorsqu'on a ajouté le précipitant en une seule ou en plusieurs fois.

Les réactions entre la cholestérine et divers poisons, entre la cholestérine et la lécithine, ont l'aspect des réactions entre colloïdes. On observe enfin des affinités qui ont le caractère de spécificités : la cholestérine neutralise la saponine et la tétanolysine et n'agit pas sur la ricine et la staphylolysine. Les compléments sont absorbés, on l'a vu, par les substances les plus diverses; l'agglutinine a surtout de l'affinité pour les colloïdes albumineux, la toxine tétanique est surtout fixée par les lipoïdes. On a le droit de penser que ces affinités dépendent des conditions physiques, entre autres des charges électriques.

Les substances lipoïdes, qui se trouvent en abondance dans le tissu nerveux et qui sont un élément constant du protoplasma, forment, selon Overton, à la cellule une sorte d'enveloppe que doivent traverser les matériaux nutritifs, et qui se comporte comme une sorte d'atmosphère colloïdale ; les principales sont la lécithine et la cholestérine. Il est impossible qu'elles ne jouent pas leur rôle dans les phénomènes d'immunité, qui sont des phénomènes de nutrition. L'hémolyse comporte certainement des modifications de l'enveloppe lipoïde des hématies.

Les extraits lipoïdes de globules rouges sont aptes à fixer les hémolysines normales ; les extraits lipoïdes

de bactéries, à fixer certaines sensibilisatrices. Les lipoïdes sont capables de fixer les compléments (ou alexines).

Nous avons déjà mentionné deux séries d'expériences où des lipoïdes jouent le rôle le plus net : en premier lieu, l'activation du venin de cobra par la lécithine (Kyes), qui paraît bien jouer dans ce cas le rôle physiologique de l'alexine ; selon Noguchi, la trioléine, l'acide oléique, exerceraient la même action, et l'acide oléique, tout comme une alexine, la perdrait par le chauffage. L'acide oléique serait capable d'activer les hémolysines spécifiques ; et l'acide silicique qui exerce par lui-même une action hémolytique très faible formerait avec la lécithine un couple, un « lécithide » beaucoup plus actif.

En second lieu, la lécithine joue le rôle d'antitoxine vis-à-vis de certaines toxines. La bile, les éléments solubles de la bile, neutralisent à dose convenable le venin de serpents : c'est la cholestérine qui agit. La cholestérine et la lécithine neutralisent le poison botulique. La cholestérine neutralise la saponine, la solanine, l'agaricine, la vibriolysine, les lécithides de venin de cobra et de venin d'abeilles ; c'est par la cholestérine qu'il contient que le sérum peut neutraliser la saponine. — Enfin, dans la célèbre expérience de fixation et de neutralisation de la toxine tétanique par l'écorce cérébrale (Exp. de Wassermann et Takaki), ce sont les lipoïdes de la substance grise qui agissent ; le cerveau épuisé par l'éther a perdu beaucoup de sa propriété neutralisante ; et le carmin neutralise parce qu'il renferme des lipoïdes provenant de la cochenille (Metchnikoff).

Tels sont les faits qui encouragent les chercheurs à pousser plus loin dans la voie ouverte par les expériences de Bordet, sans leur promettre qu'ils y trouveront la clef du problème de l'immunité.

Si maintenant l'on ajoute que la phagocytose n'est

pas en désaccord avec la théorie de Bordet ni avec celle d'Ehrlich, on dit vrai, mais on ne dit pas assez. La question n'est pas de concilier des théories. Il y a seulement deux *théories*, celle d'Ehrlich et celle de Bordet, avec leurs hypothèses et leurs incertitudes, leurs tendances et leur état d'inachevé, qui s'efforcent de compléter une *doctrine* positive, expression de faits indubitables, la phagocytose. Lorsque le physiologiste étudie la digestion, il s'appuie sur des faits essentiels, certains, tels que l'action de la trypsine et de l'entérokinase : ce n'est pas une théorie; lorsque ensuite il interprète cette action en physicien ou en chimiste, par des fixations ou des combinaisons, alors seulement il entre dans la théorie. De même, ce n'est pas reconnaître l'importance capitale de la phagocytose, que d'accorder que les anticorps et autres propriétés des humeurs sont des produits phagocytaires. L'essentiel, c'est la destruction des microbes par englobement et digestion. La destruction extraphagocytaire est un cas exceptionnel que l'on ne peut même plus opposer comme une objection.

On ne serait pas tenté de l'oublier, si au lieu de borner l'attention à la pathologie humaine, on se représentait le fait universel de la digestion intracellulaire dans la série des êtres. La phagocytose est tout autre chose qu'une théorie médicale. C'est une doctrine aussi nécessaire à la biologie générale que l'existence de la cellule et la variation des espèces.

Les toxines et la Phagocytose. — L'immunité d'un animal vis-à-vis d'une toxine ne peut être attribuée simplement à l'action antitoxique des humeurs. Il faut tenir compte de la réaction propre de l'organisme. Beaucoup de faits parlent dans le même sens que l'expérience de Heymans et Masoin sur la neutralisation *in vivo* de l'acide cyanhydrique par l'hyposulfite de soude :

L'hyposulfite de soude agit *in vivo* comme un antidote ou une antitoxine chimique de l'acide cyanhydrique. Or, on n'a jamais réussi à reproduire cette réaction dans un tube à expérience, tandis que dans l'organisme elle s'accomplit avec facilité. « On a par conséquent bien le droit d'invoquer des conditions particulières de la part de l'animal vivant, ce qui n'empêche pas que la transformation de la substance toxique en une substance inoffensive soit due à une réaction chimique. »

Le bouillon frais exerce une action antitoxique vis-à-vis de l'empoisonnement par l'abrine (Calmette). Le sérum d'un animal immunisé contre certaines toxines ou venins protège, à divers degrés, d'autres animaux contre l'action *d'autres* toxines ou *d'autres* venins : il ne s'agit pas dans ces cas d'un pouvoir antitoxique spécifique et direct.

Le sang frais d'écrevisse est capable d'empêcher l'intoxication mortelle des souris par le venin de scorpion : cependant l'écrevisse succombe à une dose de venin de scorpion trois ou quatre fois plus petite que la dose nécessaire pour tuer une souris ; et le sang d'une écrevisse ne préserve même pas une autre écrevisse.

Il y a longtemps que Roux et Vaillard ont observé que des animaux mouraient du tétanos bien qu'ils eussent de l'antitoxine en abondance dans leur sang. Il y a des chevaux, bons producteurs d'antitoxine diphtérique ou tétanique, qui un jour cessent d'en fournir tout en gardant leur immunité.

On peut immuniser des lapins contre le tétanos en leur inoculant à plusieurs reprises sous la queue des spores tétaniques avec un peu d'acide lactique ; l'animal devient résistant à la toxine ; et cependant cent volumes de son sérum ne neutralisent pas une seule dose minima mortelle de toxine (Vaillard). La propriété antitoxique des humeurs ne suffit donc pas à expliquer l'immunité acquise, puisqu'on ne la constate

pas chez tous les animaux devenus réfractaires.

C'est encore en tenant compte des réactions de l'organisme qu'il faut aborder la question de l'origine des antitoxines. Nous avons mentionné l'opinion ancienne de Buchner et de Roux. Buchner pensait que la toxine provient de l'antitoxine, et Metchnikoff avait émis l'opinion que certaines cellules de l'organisme peuvent opérer cette transformation. — Comment, a-t-on objecté, un cheval réagirait-il à une unité de toxine en produisant 100.000 unités d'antitoxine? — Mais la toxine peut être captée par des organes qui la conservent longtemps et la transforment lentement. La toxine peut produire chez les cellules productrices d'antitoxine cette excitation qu'Ehrlich n'a pas été le dernier à invoquer. On comprendrait ainsi l'expérience de Roux et Vaillard sur des lapins immunisés contre le tétanos : après des saignées répétées, la propriété antitoxique du sang se relevait très vite au titre qu'elle avait auparavant. — Mais pourquoi le sérum des animaux sains a-t-il quelquefois un certain pouvoir antitoxique? Parce qu'ils ont pu, sans être malades de diphtérie ou de tétanos, héberger des bacilles diphtériques ou tétaniques : le bacille du tétanos abonde dans l'intestin du cheval.

Que ce soit ou non la toxine qui se transforme en antitoxine, il est sûr que l'antitoxine est fabriquée par l'organisme : nous ne connaissons même pas d'autre moyen de la fabriquer. Ehrlich a pensé autrefois que l'antitoxine est un produit des cellules sensibles à la toxine. Si cette idée est vraie, on doit trouver, dans les cellules sensibles, de l'antitoxine capable de neutraliser la toxine. C'est ce que l'expérience de Wassermann et Takaki a semblé prouver : le cerveau des mammifères, trituré avec de la toxine tétanique, la neutralise ; ce mélange, injecté à des animaux sensibles, ne leur donne pas le tétanos.

L'expérience de Wassermann a une tout autre signi-

fication. Le cerveau n'agit pas comme une antitoxine : inoculé sur un point du corps d'un cobaye en même temps qu'on inocule la toxine sur un autre point, il ne le préserve pas du tout, comme ferait une dose convenable d'antitoxine. En injectant ce mélange soi-disant neutre sous la cuisse d'un cobaye, on lui donne le tétanos, alors qu'il ne le prend pas si l'injection est faite dans le péritoine. La propriété neutralisante est un privilège de l'écorce cérébrale (et de la substance grise de la moelle épinière) *des mammifères*; chez des poules immunisées le cerveau est beaucoup moins antitoxique que le sang, le foie ou le rein. Le cerveau de la grenouille ne neutralise pas la toxine, bien que dans des conditions déterminées la grenouille soit sensible au tétanos.

La cholestérine, la lécithine, et même l'huile d'olive et le carmin (substance qui provient du corps gras de la cochenille) sont capables de neutraliser une certaine quantité de toxine : or la substance cérébrale contient de la cholestérine et de la lécithine. C'est surtout un autre lipoïde, qui existe dans le cerveau, le *protagon*, qui fixe la toxine et peut-être rend possible le transport le long des nerfs (Landsteiner et Botteri). A. Marie et Tiffeneau ont récemment insisté sur ce point que, dans l'expérience de Wassermann, il s'opère, non une destruction, mais une combinaison d'où la toxine peut être récupérée. De toute façon, la neutralisation par la substance cérébrale est un fait d'adhésion moléculaire, comparable à une teinture.

En injectant la toxine tétanique directement dans le cerveau, on a montré que cette substance cérébrale, qui, triturée dans un verre, neutralise la toxine, n'en neutralise pas, chez l'animal vivant, la dose la plus minime : impossible d'admettre que le cerveau agisse comme source d'antitoxine (Roux et Borrel).

Le lapin immunisé, devenu résistant à la toxine inoculée sous la peau, succombe à la toxine inoculée

dans le cerveau : donc l'action antitoxique est exercée par des cellules interposées entre la périphérie et le centre ; le poison est neutralisé en route.

Quelles sont les cellules qui interviennent ? Comme des doses non mortelles de toxine tétanique déterminent chez la poule un grand afflux de leucocytes dans le sang ; comme, chez une poule qui a reçu de la toxine tétanique, on retrouve bien moins la toxine dans le sang que dans les exsudats provoqués aseptiquement et riches en leucocytes, Metchnikoff a pensé que la protection de l'organisme contre les toxines est assurée par les leucocytes.

Le lapin résiste à des doses considérables d'atropine inoculées sous la peau ou dans le sang, mais il est sensible à l'inoculation intracérébrale ; sont-ce les leucocytes qui s'emparent du poison inoculé dans la veine ? C'est possible, car on le retrouve dans les leucocytes, alors qu'on n'en retrouve que des traces dans le plasma sanguin (Calmette). Lorsqu'on injecte dans le péritoine de cobayes du trifulsure d'arsenic, les particules de ce sel peu soluble sont saisies par les macrophages. Lorsqu'on injecte un sel soluble comme l'arsénite de potassium, dans le cas où l'animal survit, c'est dans les leucocytes que l'analyse chimique retrouve de l'arsenic (Besredka). Les phagocytes absorbent les sels de plomb (Carles). Ainsi les globules blancs sont capables de résister aux poisons minéraux comme aux poisons microbiens.

Lorsqu'on inocule au cobaye le mélange trituré, cerveau de mammifère + toxine, les particules solides attirent les phagocytes, qui s'emparent par la même occasion de la toxine fixée. Si la toxine est inoculée avec des particules auxquelles elle n'adhère pas, (mélange toxine + cerveau de *grenouille*), elle peut se répandre et les leucocytes ne sauvent pas l'animal.

Après la découverte des antitoxines, on pouvait penser que dans toute infection il y a une intoxication,

et que la neutralisation des poisons doit précéder la phagocytose, qui n'est plus qu'un acte secondaire. Mais l'expérience a prouvé que les phagocytes peuvent digérer les poisons microbiens.

Certains microbes sécrètent des substances qui détériorent et détruisent les phagocytes; les *agressines* de Bail peuvent être rangées parmi ces poisons microbiens, antiphagocytaires. Or les phagocytes sont capables d'absorber et de digérer ces substances, sans qu'ils aient besoin d'un secours étranger. — Certains extraits de microbes, préparés en dehors de l'organisme et injectés dans l'organisme en quantité suffisante, nuisent à la phagocytose : et cependant les mêmes microbes, producteurs de ces extraits, sont absorbés par les globules blancs, lorsque ces globules blancs se trouvent en état d'activité renforcée.

Lorsqu'on injecte dans le péritoine d'un cobaye des bacilles typhiques tués, incapables de déterminer l'infection, mais chargés de l'endotoxine typhique, les animaux meurent empoisonnés. Mais si avant l'injection on « prépare » le péritoine de telle sorte que les corps microbiens se trouvent en présence d'une grande quantité de globules blancs vigoureux, le poison est absorbé par les phagocytes et l'animal est sauvé.

Le staphylocoque habitué, par des passages, au corps du lapin, sécrète un poison très dangereux pour les leucocytes; mais si en même temps que ces staphylocoques on injecte dans la plèvre des leucocytes bien vivants, le lapin est préservé de l'intoxication. (Bail et Weil).

L'immunité contre les toxines se ramène donc, comme l'immunité contre les microbes, à une digestion par les phagocytes. Metchnikoff a pu penser, d'après toutes ces expériences, que ce sont les phagocytes qui absorbent les poisons et qui, peut-être, élaborent eux-mêmes ces antitoxines que nous savons développer et recueillir pour la sérothérapie.

CHAPITRE XII

L'ANAPHYLAXIE

Définition de l'anaphylaxie. Expériences de Richet et Portier. Anaphylaxie à divers poisons. Anaphylaxie au sérum normal : phénomène d'Arthus. La « maladie du sérum » : observations de v. Pirquet et Schick. Anaphylaxie au sérum chez le cobaye : phénomène de Th. Smith. Anaphylaxie vis-à-vis de cellules et d'extraits d'organes. Anaphylaxie passive.

Étude des poisons de Richet et de l'anaphylaxie sérique. L'anti-anaphylaxie (Besredka) : ce n'est pas une vaccination. Applications de ces recherches à la sérothérapie. Chauffage des sérums. Théories de l'anaphylaxie. Vue générale sur les anticorps.

L'anaphylaxie est le contraire de la vaccination. Un organisme est vacciné lorsqu'une première atteinte d'un virus (microbe ou toxine) produit en lui des changements grâce auxquels il est protégé vis-à-vis d'une seconde atteinte plus grave. Supposez qu'après la première atteinte, l'organisme soit, non pas plus résistant, mais plus sensible, à la seconde : voilà le schéma de l'anaphylaxie.

Le paradoxe est même plus fort que cette définition ne le ferait croire : car si l'état d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie existe vis-à-vis de virus contre lesquels existe aussi l'immunité, l'anaphylaxie existe vis-à-vis de substances qui paraissent, même à doses élevées, inoffensives pour un sujet neuf; par exemple du blanc d'œuf, du lait, du sérum. De sorte que vis-à-vis de ces substances, la première injection, au lieu de créer

une immunité, semble détruire l'immunité naturelle de l'organisme normal.

L'hypersensibilité créée par une première inoculation, et révélée par la seconde, n'est pas due à une action cumulative, comme on en observe après plusieurs doses successives de certains médicaments; dans l'anaphylaxie, l'effet est en dehors de toute proportion avec la quantité de substance incorporée par le sujet.

Ce chapitre de médecine expérimentale a été ouvert par les expériences de Richet et Portier sur le poison des actinies (1902).

Anaphylaxie aux poisons. Expériences de Richet. — On extrait des tentacules des actinies un poison qu'on a appelé *congestine* parce qu'il détermine chez les animaux inoculés une congestion intense des viscères, estomac, foie, rein et surtout intestin. Les phénomènes mortels n'apparaissent qu'après plusieurs heures d'incubation. Si, à un chien qui a reçu une faible dose et en a guéri, on inocule, après un certain intervalle de temps, une dose égale au vingtième environ de la dose première, on voit éclater, au bout de quelques secondes, des symptômes extrêmement graves, vomissements violents, respiration difficile, paralysie, diarrhée profuse et sanglante : en comparant les doses et leurs effets, on évalue que de la première injection à la seconde le chien est devenu 80 fois plus sensible.

Anaphylaxie au sérum normal. Le phénomène d'Arthus. — Quand on injecte tous les six jours, sous la peau d'un lapin, 5 centimètres cubes de sérum de cheval, à partir de la cinquième injection le sérum injecté se résorbe mal; les injections suivantes causent des lésions locales qui vont s'aggravant, depuis la simple inflammation jusqu'à la destruction du tissu.

On peut produire les mêmes phénomènes lorsqu'au lieu de sérum on prend du lait [1].

La « maladie du sérum » : Observations de von Pirquet et Schick. — Les sérums thérapeutiques (antidiphtérique, antitétanique) sont presque toujours empruntés à des *chevaux* immunisés; ils ne sont pas toujours complètement inoffensifs pour l'homme. Dans un petit nombre de cas, 14 p. 100 environ, l'injection est suivie d'accidents variés, d'ailleurs bénins, et qui n'apparaissent qu'après une incubation de cinq à quinze jours : urticaire, érythèmes, douleurs articulaires. Mais si, des mois ou des années plus tard, alors qu'il n'a plus trace en lui de ce sérum, le sujet retombe malade et doit recevoir de nouveau une injection, les accidents se reproduisent, plus fréquents (86 p. 100 selon Weil-Hallé et Lemaire) et plus précoces : (ils débutent, une heure, un quart d'heure même après l'injection) et plus intenses.

Eclairé par ces observations, v. Pirquet remarqua, plus tard, que les germes (inconnus) de la vaccine provoquent, dans la peau des sujets déjà vaccinés antérieurement et hypersensibles, une réaction précoce; cette observation, à son tour, lui suggéra l'idée d'introduire une gouttelette de tuberculine sur la peau du sujet tuberculeux pour éprouver la sensibilité du malade : ce fut l'origine de la réaction cutanée dans la tuberculose.

Par ces observations, l'étude de l'anaphylaxie entrait dans la médecine humaine et posait cet important problème : comment rendre inoffensifs les sérums thérapeutiques?

1. Arthus a d'abord pensé que ces phénomènes sont spécifiques : le lapin anaphylactisé par et pour le sérum ne l'étant pas pour le lait, et inversement. Plus tard, suivant une tendance assez naturelle aux physiologistes, il a cru beaucoup moins fermement à cette spécificité.

Anaphylaxie au sérum chez les cobayes. Le phénomène de Th. Smith. — Elle entra dans les laboratoires lorsqu'on chercha à élucider ce fait noté en Amérique dans les instituts de sérothérapie : les cobayes qui ont servi au dosage du sérum antidiphtérique (ils ont reçu un mélange de toxine et de sérum) sont, dans la suite, hypersensibles au sérum de cheval. Si de 3 à 12 semaines après l'injection faite pour le dosage, on leur inocule sous la peau et surtout dans le péritoine, 5 c. c. environ de sérum de cheval, ils manifestent aussitôt de l'inquiétude et de la souffrance, la respiration est précipitée et pénible, le cœur faiblit, la température descend au-dessous de la normale et, au bout d'une demi-heure ou une heure, la moitié des animaux succombent, alors que des cobayes neufs n'éprouvent aucun mal de doses cinq fois plus fortes du même sérum. Les phénomènes sont spécifiques, car les cobayes qui ont reçu la première fois du sérum de cheval, se comportent lors de la réinjection, vis-à-vis des sérums de lapin, chèvre, ou bœuf, comme des cobayes neufs. Dans le mélange toxine-antitoxine du dosage, c'est l'antitoxine, c'est-à-dire le sérum de cheval, qui a créé l'hypersensibilité ; une petite dose sensibilise plus sûrement qu'une dose forte, il suffit même d'une dose d'un millionième de centimètre cube! Les accidents ressemblent à ceux de la maladie du sérum chez l'homme; l'hypersensibilité n'existe que 12 jours au moins après la première injection ; l'état d'anaphylaxie persiste pendant des mois (expériences d'Otto ; Rosenau et Anderson ; Besredka).

Anaphylaxie vis-à-vis des cellules. — Les animaux injectés avec des globules rouges, lavés (pour supprimer l'action du sérum) et non lavés, supportent bien une première injection, et très mal une seconde. Les animaux répondent par des troubles plus ou

moins graves à la seconde injection de cellules bactériennes, typhiques, paratyphiques, etc. La spécificité de la réaction ne paraît pas rigoureuse. Ce mode d'anaphylaxie a une grande importance pratique : pour obtenir le sérum antipesteux on est obligé de faire des injections de corps microbiens dans la veine jugulaire du cheval, et les accidents graves ne sont pas très rares.

Extraits d'organes. — Les phénomènes provoqués avec des extraits de rate, de ganglions lymphatiques, de moelle des os, de spermatozoïdes, sont analogues aux précédents. On peut créer l'état d'hypersensibilité vis-à-vis d'extraits de cristallin, et l'animal préparé ne réagit, selon certains expérimentateurs, qu'au tissu du cristallin, de quelque espèce animale que ce soit, alors qu'il ne réagit pas au sérum même de l'espèce qui a fourni le cristallin.

L'individu chez qui évolue la tuberculose devient hypersensible à la tuberculine, produit du bacille tuberculeux. Mais, dans ce cas, la maladie est le seul moyen de donner à l'organisme une sensibilité permanente : il est douteux qu'on réussisse au moyen de corps microbiens ou de tuberculine. Physiologiquement, c'est un phénomène d'anaphylaxie.

Anaphylaxie passive. — M. Nicolle a montré que si l'on injecte à un lapin neuf, à large dose, du sérum de lapin anaphylactisé au sérum de cheval, le lapin neuf reçoit l'anaphylaxie, qui est dite *passive*. Il peut à son tour manifester les accidents typiques, moins de vingt-quatre heures après l'injection préparatoire. C'est la brièveté de ce délai qui permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'anaphylaxie passive, et non d'une anaphylaxie active créée par les faibles quantités de sérum de cheval qui auraient pu rester dans l'organisme du lapin. Cette expérience démontre

l'existence d'un *anticorps* dans le sérum du premier lapin; l'anticorps a été transporté chez l'autre animal, comme on transporte l'antitoxine du cheval chez l'homme qui reçoit l'immunité passive contre la diphtérie.

L'anaphylaxie passive peut être obtenue surtout en injectant le sérum du lapin anaphylactisé à un animal neuf *d'une autre espèce*, par exemple au cobaye. On l'a aussi réalisée avec les poisons de Richet. C'est donc un fait général, quoique l'expérience faite sur deux animaux *de la même espèce* ne réussisse pas toujours à coup sûr.

De ces expériences fondamentales procèdent plusieurs séries de recherches, et c'est sur les poisons et sur le sérum qu'elles ont été jusqu'ici poussées le plus loin. Il n'est pas sûr, malgré des ressemblances manifestes, que les lois de l'anaphylaxie pour les poisons et pour le sérum (ou une autre albumine non toxique) soient au fond complètement les mêmes. Il y a toujours cette différence que dans un cas il s'agit de substances manifestement nocives pour l'organisme normal, tandis que dans l'autre il s'agit de substances auxquelles l'animal sain ne réagit pas visiblement.

Au point de vue pratique, les recherches sur les poisons et sur les sérums (à cause de la sérothérapie) ont une utilité évidente: il y a une véritable maladie à guérir ou à prévenir.

Il ne semble pas que l'anaphylaxie au blanc d'œuf nous intéresse au même degré. Nous ne nous alimentons pas en prenant l'albumine ou le lait en injections sous-cutanées, intrapéritonéales ou intraveineuses. Si, comme nous le savons déjà, notre organisme tend à s'opposer à l'introduction d'albumines étrangères, nous avons un tube digestif qui les réduit à notre formule personnelle, et c'est peut-être pourquoi jusqu'ici il y a si peu d'exemples d'anaphylaxie acquise

par voie digestive. De plus, nous nous incorporons ces substances tous les jours, ce qui nous expose peut-être à des actions cumulatives de corps toxiques (par exemple, les phénols du tube digestif), beaucoup moins sans doute à une hypersensibilité à l'albumine de bœuf ou de poule. Mais le tube digestif peut avoir ses défaillances; des poisons peuvent être absorbés par d'autres voies, comme les alvéoles pulmonaires ou la peau; nous sommes dans un domaine encore peu exploré; il y a encore bien des mystères dans l'action des médicaments; l'étude expérimentale des maladies de la nutrition est à peine commencée. L'anaphylaxie pose, une fois de plus, ce problème général de la nutrition, vers lequel est déjà orientée l'étude de l'immunité, et il est probable que, quand nous la connaîtrons mieux, nous connaîtrons moins mal la vie, la vieillesse et la mort.

Voyons donc séparément ce que l'on a appris sur l'anaphylaxie aux substances les plus étudiées, les poisons et le sérum.

Recherches sur les poisons. — Richet a étudié la congestine des actinies, la congestine extraite des moules, et une toxine végétale, analogue à l'abrine et à la ricine (bien connues par les recherches de Ehrlich), la crépitine, extraite d'une euphorbiacée (*Hura crepitans*, connue au Brésil sous le nom d'Assaku. La mytilocongestine détermine un symptôme bien net d'observation facile, le vomissement, très commode pour l'expérimentateur. « Les symptômes de l'anaphylaxie par la crépitine sont exactement *les mêmes* que par l'actino-congestine ou la mytilo-congestine et il serait impossible de les distinguer, même, je crois, à l'observateur le plus perspicace... C'est le même profond anéantissement de toute l'innervation, soit motrice, soit psychique, soit surtout vaso-constrictive; c'est la même congestion intense, hémorra-

gique, de l'appareil intestinal, avec une diminution énorme de la pression artérielle. » (Richet.)

Il est à noter que ce sont des poisons lents, — semblables en cela aux poisons microbiens, — différents des poisons « cristalloïdes », tels que la strychnine, et que c'est de ce caractère que dépend l'effet anaphylactique.

Un animal est anaphylactisé parce que la première injection a provoqué en lui, après une période d'incubation, la formation d'une substance nouvelle, qui est un anticorps, produit de réaction de l'organisme. L'anticorps n'est pas toxique par lui-même, mais il donne naissance à un poison lorsqu'il se rencontre avec la congestine ou la crépitine de la seconde injection. Richet appelle cet anticorps *toxogénine*; et le poison nouveau, *apotoxine*. Il figure ainsi la réaction d'anaphylaxie :

Toxogénine + Congestine = Apotoxine.

Il pense que l'apotoxine résulte de l'action de deux substances l'une sur l'autre : l'une venue du dehors (congestine), non toxique à la dose où on l'emploie dans l'injection d'épreuve ; l'autre (toxogénine), non toxique, venue du dedans, fabriquée par l'organisme après une première injection faible de congestine. De même pour produire l'intoxication cyanhydrique, il faut que l'amygdaline et l'émulsine réagissent l'une sur l'autre.

Cette toxogénine était d'abord hypothétique. L'expérience en a montré l'existence réelle. 1° Lorsqu'on injecte à un animal neuf du sang d'animal anaphylactisé, l'animal neuf est anaphylactisé, et cela sans incubation : il a l'anaphylaxie passive. 2° Richet a réussi plusieurs fois avec la crépitine une expérience fondamentale d'anaphylaxie *in vitro*. Le mélange dans un tube de verre du sérum anaphylactique avec le poison provoque immédiatement les

accidents de l'anaphylaxie ; le tube de verre contient à la fois l'anticorps et l'antigène. 4° La toxogénine n'existe pas seulement dans le sérum du sang ; elle existe aussi dans le tissu cérébral. En mélangeant la *crépitine* avec de la substance cérébrale (débarrassée de sang) ou même avec du précipité alcoolique de substance cérébrale d'animal anaphylactisé, on réalise immédiatement, sans incubation, les accidents anaphylactiques chez un animal neuf : c'est « l'anaphylaxie cérébrale *in vitro* ». Ainsi il y a de l'anticorps dans la cellule nerveuse et, lors du choc anaphylactique, il se rencontre avec l'antigène : c'est par cette rencontre même que Besredka a défini le choc anaphylactique, qui lui paraît être éminemment un phénomène cérébral.

Selon Richet, les animaux ayant reçu une toxine anaphylactisante sont devenus, par ce seul fait, plus sensibles à l'action des *autres* poisons. L'injection d'un antigène (par ex. crépitine) rend un animal plus sensible à des actions toxiques quelconques (par ex. à l'action de l'apomorphine), encore que la sensibilité soit surtout augmentée vis-à-vis de l'antigène même. Il existerait donc une sorte d'anaphylaxie générale, en plus de l'anaphylaxie spécifique. Au fond, Richet est porté à ne voir dans les phénomènes d'anaphylaxie qu'une spécificité relative ; et même, dans l'apotoxine, un poison sans spécificité, paralysant le système nerveux central et spécialement les fonctions vaso-motrices du système nerveux central : « Il me paraît très probable qu'en étudiant, dans leur ensemble, les diverses anaphylaxies produites par diverses substances, on constaterait la grande analogie, (sinon l'identité), des accidents anaphylactiques de toutes les anaphylaxies, de sorte qu'il est permis de croire à la grande analogie (sinon à l'identité), des diverses apotoxines, poisons de l'anaphylaxie. On arriverait alors à une conclusion très simple, un seul

et même poison, l'apotoxine, produit par toutes les anaphylaxies.

Les poisons de Richet créent dans l'organisme, en même temps que l'anaphylaxie, une immunité. Avec la mytilo-congestine, l'anaphylaxie disparaît au bout d'environ six semaines, et l'immunité demeure. L'anaphylaxie a fait place à son contraire, la « prophylaxie » ; la toxogénine a fait place à l'antitoxine. Les deux états « se développaient d'ailleurs parallèlement depuis l'injection première. Aussi faut-il bien distinguer les effets immédiats et les effets lointains. Pendant la période anaphylactique, il y a anaphylaxie éclatante pour les effets immédiats, alors qu'il y a déjà un commencement de prophylaxie pour les effets lointains (du poison). Si l'animal, après l'injection de la seconde dose, échappe aux effets immédiats, il n'est plus malade les jours suivants...[1] *L'anaphylaxie est la première étape de la prophylaxie.* » Ces vues rappellent celles de Behring, qui écrivait : « Si paradoxal que cela puisse paraître, il ne peut exister aucun doute que les chevaux qui ont acquis une forte immunité à la suite du traitement par la toxine tétanique, présentent aussi une hypersensibilité histogène des organes qui réagissent contre la toxine tétanique ». Il s'agit de propriétés communes, sans doute, à de nombreuses toxines, mais on ne trouvera pas nécessairement les mêmes caractères dans l'anaphylaxie au sérum.

Ainsi l'anaphylaxie aux poisons hâte la réaction de l'organisme contre les poisons microbiens ; elle est un procédé de défense rapide, et surtout de défense

1. Richet applique la même idée à l'anaphylaxie aux sérums, et à toute anaphylaxie. « La réaction anaphylactique est une fonction de défense pour maintenir intacte et homologue la constitution chimique de chaque espèce animale, et ne pas permettre à des albumines étrangères de s'introduire dans le protoplasma des cellules, ce qui modifierait la structure chimique, spécifique, de ces cellules ».

contre les faibles doses; elle signifie l'éveil donné à des cellules de l'organisme par des quantités faibles de poison qui, sans elle, eussent été insuffisantes pour provoquer l'immunité; l'immunité a pu s'établir grâce à l'anaphylaxie. L'anaphylaxie équivaudrait, peut-être, à cette *excitation* des cellules, requise, selon la théorie d'Ehrlich, pour la production des antitoxines.

L'anaphylaxie sérique. — Une injection préparatoire de sérum, à dose très faible 1/250 à 1/1.000.000 de cent. cube ; une période d'incubation ; une injection d'épreuve, plus massive que la première, déclanchant des accidents très brusques : telles en sont les conditions.

Lorsqu'on observe les symptômes, on ne peut se défendre de l'idée que le cobaye est victime de quelque lésion cérébrale, latente pendant la période d'incubation, réveillée par l'injection d'épreuve : ne mettrait-on pas cette lésion plus nettement en évidence si l'on portait l'injection d'épreuve dans le cerveau même? On atteint les centres nerveux directement par les injections intracérébrales et intra-rachidiennes. On les atteint par la circulation en faisant des injections intraveineuses. (Besredka.)

Un quart de centimètre cube dans le cerveau détermine les mêmes phénomènes que 5 centimètres cubes dans le péritoine, et les détermine avec une bien plus grande constance : la mort par anaphylaxie frappe à peu près tous les cobayes au lieu d'un quart seulement. On peut donc expérimenter à coup sûr.

Serait-ce dans la cellule cérébrale même que s'accomplit la réaction, encore inconnue, entre le poison et l'anticorps fabriqué par l'organisme à la suite de l'injection première? Pourrait-on modifier le phénomène anaphylactique en agissant sur les cellules nerveuses de l'animal hypersensible? Oui, comme l'a montré une très belle expérience de Roux et Besredka :

On endort à l'éther le cobaye anaphylactisé ; ou bien on le met sous l'influence d'une dose convenable d'alcool ; on fait l'injection intracérébrale qui tue un témoin non endormi ; le cobaye en état de narcose résiste à cette injection [1].

Dans la pratique, les injections intracérébrales ont fourni à Besredka un moyen commode de mesurer la toxicité d'un sérum, par exemple le sérum antidiphtérique, au point de vue des accidents anaphylactiques. Si l'on trouve un moyen de diminuer ou de détruire la toxicité des sérums, on pourra mesurer le bénéfice acquis. On saura notamment si un sérum peut être inoculé à tel malade par la voie où il manifeste sa plus grande toxicité, mais aussi sa plus grande efficacité thérapeutique : l'injection intraveineuse. L'expérience a montré « que le sérum, très toxique le jour de la saignée (dose minimum mortelle : 1/32 cc.) perd rapidement de sa toxicité dans les dix premiers jours qui suivent (dose mortelle : 1/16) ; elle continue à décroître pendant un mois et demi, mais lentement ; passé deux mois, elle se maintient pendant des mois au même taux (dose mortelle : 1/8 cc.) ; elle ne dispa-

1. Il y a d'autres *chocs* physiologiques qui sont amortis dans l'état de narcose, et l'on ne peut s'empêcher d'établir un rapprochement entre cette expérience et l'expérience suivante, de Jellinek (directeur du laboratoire d'Electropathologie de Vienne), rapportée dans une récente conférence de d'Arsonval.

« Un lapin est tué assez facilement lorsqu'on applique dans la bouche et le rectum les pôles d'un courant alternatif sous 1.500 volts, tandis qu'un lapin de même race, soumis à la narcose chloroformique jusqu'à la disparition complète des phénomènes vitaux, est de suite réveillé et sauvé de la mort par le même courant de 1.500 volts.

« A l'époque où a été publiée cette expérience, un ingénieur anglais, Aspinall, a observé que deux électriciens s'étant endormis la nuit dans une usine électrique et se trouvant en contact fortuit avec un courant alternatif de 3.000 volts, ont été simplement réveillés par des brûlures dans le dos, sans autre dommage. » (Jellinek).

rait jamais totalement; ainsi un sérum antidiphtérique conservé pendant treize ans au laboratoire de Roux a encore tué un cobaye sensibilisé à la dose de 1/4 cc. dans le cerveau (Besredka).

L'antianaphylaxie. — L'anaphylaxie est un état de maladie qui prédispose à des accidents. Peut-on les empêcher? Besredka appelle *antianaphylaxie* l'état de l'organisme anaphylactisé que l'on est parvenu à mettre. *en très peu de temps*, à l'abri des accidents anaphylactiques. Mais quoique l'on dise, par à peu près, dans le langage courant, que l'on « vaccine » contre l'accident anaphylactique, l'*antianaphylaxie*, selon Besredka, *n'est pas une vaccination*.

C'est comme une vaccination qu'on l'avait d'abord comprise : pour la créer, Rosenau et Anderson faisaient une série d'injections de 5 cc. de sérum dans le péritoine dès avant le terme de la période d'incubation préanaphylactique : ils procédaient comme on procède pour créer des antitoxines.

Mais il fallut changer d'idée lorsqu'on vit qu'il suffit, pour protéger le cobaye, de lui faire, non une série d'injections, mais une seule ; que cette injection unique a besoin d'être non massive, mais minime, 1/150 ou 1/100 de cent. cube, c'est-à-dire beaucoup moindre que la dose toxique ; enfin et surtout, que la résistance du cobaye est établie le lendemain de cette injection, et même quelques heures ou quelques instants après, selon la voie d'inoculation que l'on a choisie. La résistance est établie quatre ou cinq heures après l'injection sous-cutanée, deux heures environ après injection intra-rachidienne, une heure ou une heure et demie après injection dans le péritoine, 10 à 15 minutes après injection dans la veine. Ce court délai peut être utilisé pour rendre la résistance de l'animal aussi complète que possible : on n'a qu'à répéter, en observant cet intervalle de 10-15 minutes,

ces injections minimes dans la veine ; chacune renchérit sur l'autre : c'est le procédé des *vaccinations subintrantes*. Il n'est pas même nécessaire de les faire dans la veine ; on peut se donner un peu plus de temps et les faire par les diverses autres voies, et même tantôt par l'une et tantôt par l'autre. On peut ainsi protéger le cobaye contre autant de doses mortelles que l'on veut (Besredka).

Il y a là le germe d'une méthode applicable à l'homme. Certains sérums, comme le sérum antipesteux, doivent être administrés par grosses quantités et autant que possible dans la veine. Le sérum antidiphtérique est 500 fois plus actif, toutes choses égales, s'il pénètre directement dans la circulation que s'il entre sous la peau (Berghaus). Le procédé de Besredka promet de rendre inoffensive cette sérothérapie intensive.

Qu'est-ce donc que cette immunité qui s'établit à doses si petites et si vite ? [1] Un organisme vacciné sort de l'état normal et acquiert un état nouveau. Un organisme sensibilisé ne part pas de l'état normal, mais il a l'air d'y revenir. La vaccination antianaphylactique se passe comme une désintoxication. *L'immunité antianaphylactique paraît bien n'être que le retour à l'immunité naturelle.*

L'injection anaphylactisante avait provoqué la formation d'un anticorps ; au moment de l'injection d'épreuve, il est probable que le sérum toxique se combine ou plutôt se fixe sur cet anticorps, et que

1. « L'immunité antitoxique ne s'établit qu'au bout de huit jours au minimum, elle est d'autant plus solide que le nombre d'injections est plus élevé et que la durée de l'immunisation est plus longue, elle s'accompagne de l'apparition d'anticorps dans le sérum ; enfin, elle ne s'étend jamais aux centres nerveux. Or, l'immunité antianaphylactique s'établit déjà après une seule injection ; elle est pour ainsi dire instantanée ; elle ne s'accompagne jamais de l'apparition d'anticorps ; enfin elle s'étend aux centres nerveux, cerveau et rachis. » (Besredka).

cette réaction brusque produit un choc que la cellule nerveuse ressent profondément. Elle est ainsi « désintoxiquée », mais avec une brutalité qui l'ébranle au point de tuer l'animal. Qu'on diminue sa sensibilité, qu'on l'endorme, par les narcotiques ou une dose convenable d'alcool, comme dans l'expérience de Besredka et Roux : elle se désintoxique dans le sommeil, comme un malade que le chirurgien opère sous le chloroforme, et se réveille désintoxiquée. Si, au lieu d'introduire le sérum, lors de l'injection d'épreuve, à dose massive toxique, on l'introduit à très petite dose (1/200^{cc} dans la veine, par exemple), la désintoxication de l'organisme et spécialement des cellules nerveuses se fait peu à peu; dans le cas des « vaccinations » subintrantes elle se fait par degrés, mais très vite, et l'animal recouvre son immunité normale.

Il la recouvre, à peu de chose près : car les injections peuvent laisser dans l'organisme une trace de sérum avec laquelle s'élaborera avec le temps une nouvelle sensibilisation : on a refait un cobaye neuf, mais ce cobaye, justement parce qu'il est redevenu neuf, peut s'anaphylactiser à nouveau. On peut perdre, recouvrer et reperdre sa vertu. Certains expérimentateurs ne croient pas que l'organisme recouvre jamais son intégrité.

De même que le tube digestif est une barrière contre l'invasion des microbes, il est, physiologiquement, une barrière contre les albumines étrangères ; par cela même qu'il les digère et les assimile, il rend inoffensives des substances qui, injectées sous la peau ou dans le sang, pourraient être toxiques : il maintient l'immunité naturelle.

Mais jusqu'à nouvel ordre, il faut savoir que cette conception de Besredka porte sur l'anaphylaxie aux substances telles que les sérums, dont une première inoculation, même dans la veine, est en général inoffensive pour l'organisme normal. Il n'en est pas néces-

sairement de même pour les toxalbumines, qui sont dangereuses dès l'injection première.

Nous avons indiqué d'un mot deux procédés aptes à donner la résistance à un animal sensibilisé : l'épreuve pendant la narcose ; et les petites vaccinations subintrantes. On peut obtenir le même résultat en chauffant à des températures déterminées le sérum toxique. Le chauffage opère ce qu'on n'a pu jusqu'ici réaliser par aucun moyen chimique. Le chauffage à 100° du sérum (dilué, pour empêcher la coagulation) le rend à peu près inoffensif lors de l'inoculation d'épreuve dans le cerveau ou dans la veine. Mais ce sérum chauffé, qui ne tue plus, est encore capable de prévenir le choc anaphylactique : il opère cette *désintoxication* ménagée que nous faisions avec de très petites doses ou en endormant l'animal : et, sans doute, par le même mécanisme.

Le chauffage est donc un bon moyen de retirer à un sérum sa toxicité. Mais si l'on chauffe à 100° les sérums thérapeutiques, on détruit complètement leur pouvoir préventif et curatif. On n'a pas le droit de dépasser 59 ou 60°. L'expérience montre qu'un chauffage de plusieurs heures à cette température atténue considérablement la toxicité anaphylactique. Si, comme on l'a dûment constaté dans les laboratoires, les sérums de l'Institut Pasteur sont les moins toxiques, c'est que leur stérilisation est faite par plusieurs chauffages à température modérée (sans addition d'antiseptique).

L'espèce humaine n'est pas la seule qui doive profiter des recherches de laboratoire sur l'anaphylaxie. Dans certains pays, on associe aux vaccins pastoriens contre le charbon quelques centimètres cubes de sérum anticharbonneux ; c'est la méthode dite *séro-vaccination*. Beaucoup de bovidés sont réinoculés tous les deux ans ; alors les accidents anaphylactiques graves ne sont pas rares. Récemment, en Rou-

manie, la sérovaccination fut répétée chez 180 bovidés que l'on partagea en deux lots. Les animaux du premier lot reçurent un centimètre cube, à titre d'injection anti-anaphylactique, cinq heures avant la sérovaccination. Résultat : on n'observa, durant les vingt-quatre heures qui suivirent la vaccination, aucun symptôme d'anaphylaxie, même légère, chez les animaux qui avaient reçu l'injection anti-anaphylactisante: mais dix animaux (sur 90) de l'autre lot présentèrent des accidents, œdème du museau avec hypersalivation, ou œdèmes des muqueuses vulvaire et anale, avec accompagnement de coliques (Alexandrescu et Ciuca).

Théories. — Il n'existe pas encore de théorie définitive de l'anaphylaxie, mais des hypothèses plus ou moins générales qui animent les expériences. Un point cependant est acquis : c'est qu'on ne peut expliquer les phénomènes sans faire appel à un anticorps formé par l'organisme à la suite de la première inoculation : M. Nicolle en a démontré l'existence dans le phénomène d'Arthus.

Il est vraisemblable que le choc anaphylactique est dû à une rencontre entre l'anticorps et l'antigène, que cette rencontre est brusque et qu'elle intéresse les cellules nerveuses, ce qui ne signifie pas que les cellules nerveuses soient productrices de l'anticorps. Au contraire, tout indique qu'elles ne créent pas l'hypersensibilité, mais en subissent passivement l'effet.

Selon Vaughan et Wheeler, qui ont étudié surtout l'anaphylaxie par le blanc d'œuf, l'injection anaphylactisante provoque, comme anticorps, la formation d'un *proferment* qui entre en action seulement lors de la réinjection, et qui dissocie l'albumine en deux composants, dont l'un est toxique et l'autre ne l'est pas. On peut en effet, au laboratoire, scinder l'albumine en deux composants dont l'un est toxique, mais l'élé-

ment toxique ne l'est pas plus pour les sujets hypersensibles que pour les sujets normaux ; ce n'est donc pas une explication de l'anaphylaxie. Ces expériences ont démontré du moins l'existence d'éléments toxiques dans des substances normalement inoffensives.

Il était naturel qu'on cherchât à identifier l'anticorps en jeu dans l'anaphylaxie, avec quelque anticorps déjà connu dans les réactions d'immunité : ce fut l'idée de Friedberger ; dans l'anaphylaxie au sérum, l'anticorps ne serait pas autre chose qu'une précipitine ; dans l'anaphylaxie aux globules rouges, une hémolysine. Les faits n'ont pas confirmé cette hypothèse de Friedberger.

La théorie de Besredka se tient très près des faits. Dans l'anaphylaxie entrent en jeu trois fonctions : *sensibilisinogène :* c'est la propriété par laquelle le sérum détermine l'action anaphylactisante ; — *sensibilisine :* propriété élaborée par l'organisme et qui correspond à l'anticorps admis par tous les expérimentateurs ; — *antisensibilisine :* ce mot désigne la propriété du sérum normal, par laquelle, s'unissant à la sensibilisine, il détermine le choc anaphylactique.

Ainsi un sérum est toxique, non parce qu'il renferme un poison tout prêt, mais parce que deux substances, non toxiques par elles-mêmes, « entrent en combinaison brusque au sein des cellules nerveuses et rompent ainsi leur équilibre ».

Pourquoi de petites doses de sérum peuvent-elles sensibiliser si bien, alors que les doses massives ne le font qu'avec un retard considérable ? Parce qu'une dose faible provoque la formation d'une sensibilisine qui ne rencontre pas d'obstacle et va se fixer, entre autres cellules, sur les cellules nerveuses. Après une dose forte, la sensibilisine se trouve neutralisée, au fur et à mesure qu'elle se forme, par une propriété « antisensibilitique » du sérum, et l'anaphylaxie est retardée.

Il a semblé d'abord qu'en chauffant le sérum à des températures convenables on arrivât à dissocier les deux fonctions qui ne dépendent pas de l'organisme : la propriété anaphylactisante et la propriété toxique. Mais en y regardant de près, on a remarqué que le chauffage n'agit pas sur l'une sans agir sur l'autre, et qu'elles suivent, en somme, la même courbe. On dut aussi reconnaître que la fonction toxique, la fonction anaphylactisante et la fonction vaccinante (anti-anaphylactique), sont identiques au fond et appartiennent à un même sérum. — mais qu'*elles correspondent à différents états physiques de ce sérum.*

Pour qu'un sérum sensibilise, il faut qu'il soit injecté à un état très dilué. Pour qu'il déclanche le choc anaphylactique, il faut qu'il soit à sa concentration normale. Pour qu'il « vaccine » ou protège contre ce choc, il faut qu'il s'unisse lentement à la sensibilisine formée dans l'organisme ou qu'il s'unisse par très petites doses successives (par exemple dans les vaccinations subintrantes). Chauffé à 100°, il n'est plus toxique ou beaucoup moins, parce qu'il est partiellement coagulé et que la fixation est retardée. L'action du sérum, — anaphylactisante, ou vaccinante, ou toxique — dépend de son état physique.

Il n'y a donc en jeu que deux fonctions du sérum : il n'y a que l'antigène et l'anticorps. Mais, selon son état physique, selon le mode et le moment de l'injection, l'antigène joue le rôle anaphylactisant, ou le rôle vaccinant, ou le rôle toxique. Ces explications n'ont pas la prétention de dépasser le champ de l'anaphylaxie sérique, telle qu'on la connaît aujourd'hui.

On en revient toujours à un antigène et à un anticorps, c'est-à-dire aux fonctions qui sont en jeu dans tous les phénomènes d'immunité.

Théorie générale des anticorps. — M. Nicolle a proposé une explication générale qui embrasse les faits

d'anaphylaxie comme des cas particuliers de la physiologie des anticorps. Tout antigène provoque dans l'organisme la formation simultanée de deux ordres d'anticorps : des *coagulines* et des *lysines*. Les coagulines condensent les albuminoïdes et les toxines (pour ne parler ici que de ces deux antigènes) ; les lysines, au contraire, les désagrègent et en libèrent des toxines vraies[1] : dans l'intoxication par des poisons albuminoïdes, l'organisme est toujours lésé, non par les poisons mêmes qu'on lui a injectés, mais par un poison secondaire qu'il a lui-même élaboré.

Le sort de l'organisme dépend de l'espèce animale, de l'espèce et de la quantité de l'antigène, de la voie par laquelle il est inoculé, de la voie par laquelle est faite l'injection d'épreuve.

Ainsi, dans le phénomène de Smith, l'hypersensibilité s'explique par le développement d'une lysine, et l'absence d'une coaguline concomitante en fait le type de l'hypersensibilité pure. Dans le cas d'hypersensibilité à des corps microbiens, c'est une lysine qui libère des microbes une endotoxine vraie.

L'infection et l'intoxication suscitent, dans l'organisme, un conflit à plusieurs phases entre ces coagulines et ces lysines, qui sont, d'une façon générale, *les bons et les mauvais anticorps*. Une action lytique peut d'ailleurs être salutaire quand elle s'accomplit lentement, et fatale lorsqu'elle est trop intense et trop brusque : on retrouve sous ces formules des faits

1. « Les coagulines, dans les cas où elles prédominent, en condensant rapidement les antigènes, fournissent à l'organisme le laps nécessaire pour les attaquer peu à peu, sans que la quantité de poison libérée par unité de temps puisse déterminer des accidents toxiques, — tout au moins mortels. Les lysines, au contraire, nous apparaissent (lors de leur prédominance) comme les agents d'un empoisonnement obligé et parfois foudroyant, car l'économie n'offre, vis-à-vis des endotoxines vraies et des toxines vraies, que des moyens de défense très limités, tels que ceux qu'elle oppose, par exemple, aux alcaloïdes ». (Nicolle).

mentionnés au cours de ce chapitre. « Bien que diamétralement opposées en soi, comme il résulte de leur définition, l'immunité et l'hypersensibilité peuvent cependant coexister chez un même sujet, voire s'y succéder, souvent à plusieurs reprises ».

La théorie de Nicolle s'oriente franchement vers la théorie physique de l'immunité, sans méconnaître l'intime corrélation qui existe entre les propriétés physiques des corps et leur constitution chimique. Elle voit aussi dans les phénomènes d'immunité des phénomènes de nutrition : car l'organisme digère les antigènes, et il est admis que tout acte digestif exige le concours successif d'une coaguline et d'une lysine.

CHAPITRE XIII

APPLICATIONS DE LA BACTÉRIOLOGIE. LES DIAGNOSTICS

Diagnostics directs. Constatation immédiate du microbe. Ensemencements du sang. Examen des matières fécales. Diagnostics indirects. Cytodiagnostics.

Diagnostics biologiques. *L'agglutination* : spécificité, agglutinations de groupe ; variations des microbes au point de vue de l'agglutination. *Précipitation* : emploi en médecine légale et dans la recherche des fraudes. Applications à l'anthropologie confirmation de l'origine simienne de l'homme. La *fixation de l'alexine* : expérience première de Bordet ; application en clinique. Réaction de Wassermann et sérodiagnostic de la syphilis. Nature des substances en jeu dans cette réaction. *Réactions d'hypersensibilité* : tuberculine.

Le moyen le plus simple et le plus sûr de diagnostiquer une maladie infectieuse, c'est de constater la présence du microbe spécifique : c'est le diagnostic bactériologique direct. Lorsqu'il n'est pas possible, on fait un diagnostic indirect : on observe des lésions de tissus qui accompagnent constamment le virus, qu'on ne voit pas ; on note dans les exsudats la présence d'éléments cellulaires déterminés ; on met en présence, dans des réactions spécifiques, les humeurs de l'organisme et les microbes (anticorps et antigènes) : ce dernier cas est celui des diagnostics biologiques proprement dits.

DIAGNOSTICS DIRECTS

Le médecin cherche le microbe partout où il a chance de le trouver. Tout peut s'examiner, sang, exsudats et transsudats, pus, écoulements des muqueuses, fausses membranes, ulcérations et chancres, crachats, liquide céphalo-rachidien, urine, matières fécales. On complète ces observations par les ensemencements et les inoculations expérimentales.

Constatation immédiate. — On doit s'en contenter lorsqu'il s'agit d'un microbe que l'on ne sait pas cultiver. Elle est suffisante si le microbe possède des caractères qui ne prêtent pas à confusion. La vue de l'hématozoaire de Laveran, d'un embryon de filaire, d'un trypanosome (chez l'homme) donnent un diagnostic sûr. Tout progrès technique profite à la médecine : l'ultramicroscope permet de voir les trypanosomes et les spirochètes vivants et mobiles, plus aisément qu'avec le meilleur microscope.

La méthode du grainage des vers à soie, de Pasteur, était basée sur un diagnostic direct.

Le diagnostic direct se fait couramment sur les crachats et les fausses membranes ; on le complète par des ensemencements et des inoculations. L'inoculation est de règle quand on découvre dans un crachat des pneumocoques ; ils tuent dans les vingt-quatre heures une souris inoculée sous la peau ; la souris est le réactif du pneumocoque.

Ensemencement du sang. — Prélevé aseptiquement chez l'animal qui n'est pas en train de digérer un repas, le sang tenu à l'abri des germes extérieurs se conserve indéfiniment sans se putréfier. Si des microbes se développent soit dans ce sang tel quel, soit dans un bouillon de culture où on l'a ensemencé,

c'est que ces microbes étaient dans la circulation chez le vivant : les observations de Pasteur, sur la stérilité du sang normal sont le principe du diagnostic des maladies infectieuses par l'ensemencement du sang. Le streptocoque fut isolé par lui, pour la première fois, du sang de femmes atteintes de fièvre puerpérale.

Il a été prouvé par l'ensemencement du sang que la blennorragie, qui est le plus souvent une maladie toute locale, envoie dans le sang des gonocoques, qui vont causer des arthrites et des endocardites. Dans la pneumonie franche aiguë, il est presque de règle de trouver dans le sang le pneumocoque.

Dans la fièvre typhoïde, l'ensemencement du sang a donné des résultats imprévus qui ont modifié nos idées sur cette maladie. On croyait que c'était exclusivement une maladie locale de l'intestin et de ses organes lymphoïdes ; même quand on eut trouvé le bacille dans les taches rosées de la peau et dans les urines, on continua de croire qu'il ne passait dans le sang que par accident. Le jour où l'on a fait des ensemencements du sang des typhiques, on s'est aperçu que le bacille s'y trouve toujours pendant toute la période fébrile de la maladie, et aussi dans les rechutes ; dans la fièvre typhoïde, l'entérite aiguë est compliquée par une infection sanguine, une *septicémie*.

L'examen des matières fécales est d'usage courant pour le diagnostic et la prophylaxie du choléra, de la fièvre typhoïde et de la dysenterie, surtout pour reconnaître les *porteurs de germes*. On recherche aussi, dans les selles, les œufs de parasites vermineux, les ankylostomes, les amibes. L'analyse bactériologique des matières fécales devient de plus en plus fréquente, à mesure que progressent nos connaissances sur la flore intestinale : la composition de la flore renseigne sur l'état de la digestion et de la nutrition et guide le médecin dans le choix du régime alimentaire, sur-

tout chez les nourrissons, qui sont si souvent menacés par des infections du tube digestif.

DIAGNOSTICS INDIRECTS

Même quand on n'y trouve pas le microbe, le sang fournit des diagnostics par sa formule leucocytaire.

Le *cytodiagnostic* (Widal) repose sur l'examen des cellules qui flottent dans les épanchements de la plèvre ou dans le liquide céphalo-rachidien. On ne trouve pas les mêmes cellules dans une pleurésie causée par le bacille tuberculeux et dans une pleurésie causée par une maladie du cœur. Le cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien est un diagnostic indirect de certaines maladies tuberculeuses et syphilitiques.

DIAGNOSTICS BIOLOGIQUES. L'AGGLUTINATION.

Le premier des séro-diagnostics cliniques a été trouvé par Widal.

Lorsqu'on regarde au microscope une goutte d'une culture en bouillon du bacille typhique, les microbes, très mobiles, isolés les uns des autres, sont régulièrement répartis dans le liquide : la suspension est « homogène ». Si l'on ajoute une trace de sérum d'un animal préparé par des injections de bacilles typhiques, ou d'un homme qui a la fièvre typhoïde, les bacilles perdent de leur mobilité et s'assemblent en amas : on dit qu'ils sont *agglutinés* par le sérum. Si l'on ajoute le sérum dans un petit tube contenant une culture en bouil-

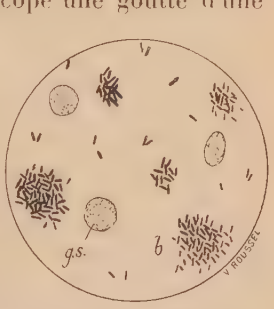

Fig. 71. — Agglutination du bacille typhique par du sérum de typhique; *b*, amas de bacilles; *g. s.*, globules sanguins restés dans le sérum.

lon, on voit, à l'œil nu, des grumeaux se former et se déposer au fond du tube; l'agglutination est aussi une sédimentation. Les sérums normaux ne jouissent pas de cette propriété ou ne la possèdent jamais au même degré.

On mesure le pouvoir agglutinant en éprouvant, sur un liquide contenant des microbes en suspension, des dilutions plus ou moins étendues de sérum. On dit que tel sérum agglutine à 1 p. 50, 1 p. 100, 1 p. 1.000...

La réaction est à deux fins. Si l'on a en main un bacille typhique bien authentique, on peut affirmer que le sérum qui l'agglutine est un sérum antityphique. Si l'on a en main un sérum agglutinant déjà connu par ailleurs, on peut affirmer que le bacille agglutiné par lui est bien un bacille typhique. L'agglutination permet de diagnostiquer soit le microbe soit la maladie.

La propriété agglutinante est rapportée à un anticorps, appelé *agglutinine*. Elle se conserve un temps plus que suffisant pour qu'on puisse envoyer à grande distance, s'il le faut, le sérum à examiner. Les microbes morts se laissent agglutiner, de sorte qu'on peut en tirer parti à défaut de cultures fraîches. Le séro-diagnostic par l'agglutination est le plus simple et le plus commode des diagnostics biologiques.

Lorsqu'on fait l'épreuve de l'agglutination il faut se prémunir contre certaines causes d'erreur, entre autres l'existence de races microbiennes qui s'agglutinent spontanément, et de races qui ne s'agglutinent pas. On peut créer artificiellement des races qui ne se laissent pas agglutiner : la résistance du microbe à l'action du sérum est un exemple d'immunité du microbe vis-à-vis de l'organisme, contre-partie de l'immunité de l'organisme vis-à-vis du microbe.

On a recours à l'agglutination pour identifier les germes suspects que l'on trouve, en temps de choléra, dans une eau douteuse ou dans une diarrhée cholériforme : comme sérum agglutinant, on emploie le sérum

d'un animal préparé par plusieurs injections immunisantes d'un vibrion cholérique dûment connu.

L'agglutination a été appliquée au diagnostic et à la prophylaxie de la dysenterie bacillaire et de la méningite cérébro-spinale épidémique. Pour la tuberculose, on lui a demandé, moins un procédé de diagnostic — la tuberculine étant plus commode et plus sûre — qu'un moyen de contrôler l'effet du traitement par la tuberculine (R. Koch). Mais, pas plus que les autres anticorps, l'agglutinine ne donne la mesure de la résistance de l'organisme (voir page 239) à la tuberculose[1].

PRÉCIPITATION.

Prenons une culture en bouillon de bacilles typhiques ; en la filtrant, nous obtenons un liquide clair ne

1. L'agglutination est une pierre de touche pour l'étude des races microbiennes et de leurs variations. Récemment, en expérimentant sur le microbe de la coqueluche découvert par Bordet, Bordet et Sleeswyk ont créé au laboratoire des variétés analogues aux variétés naturelles du bacille dysentérique.

Quelle est la fixité de ces variétés ou races, créées par cultures sur des milieux différents, et qui réagissent différemment à tel et tel sérum? Ce qui nous intéresse ici, au point de vue de la biologie des microbes, ce sont les conclusions de ces expérimentateurs. Ils admettent, au moins en ce qui concerne l'action d'un sérum agglutinant sur les bactéries, que les sérums « ne portent point leur action sur les substances microbiennes fondamentales, inhérentes à la vie, dont la présence est nécessairement liée à la nature, à la constitution même de l'espèce, mais sur des matières en quelque sorte accessoires, d'apparition possible mais facultative, dont l'élaboration ne fait nullement partie du faisceau des caractères héréditaires, immuables, qui donnent à l'être vivant sa physionomie propre et son autonomie. »

On voit de suite que cette interprétation des faits n'est pas en faveur d'une théorie chimique de l'immunité : plus on conçoit l'action agglutinante comme une action de surface, plus on accorde de vraisemblance à l'explication *physique*, qui est justement celle de Bordet.

contenant pas de microbes. Ajoutons-y un peu de sérum antityphique très actif; le mélange se trouble, il se forme un précipité qui se dépose au fond du tube. Au lieu d'agglutination, nous avons une précipitation (R. Kraus).

Injectons à un lapin, à plusieurs reprises, des albumines d'origine animale : sérum de cheval, sérum d'anguille, sang de poule défibriné. Le sérum du lapin ainsi immunisé forme un précipité lorsqu'on le mélange à du sérum d'anguille, de cheval ou de poule (Tchistovitch, Bordet).

La propriété précipitante des sérums ainsi préparés est attribuée à un anticorps, à une *précipitine*. Il y a des précipitines bactériennes et des précipitines albuminoïdes, les premières n'étant qu'une espèce des secondes : toutes les albumines, végétales et animales, en solution limpide, sont précipitées par les antisérums correspondants; la réaction est spécifique.

Cette réaction est sœur de la réaction agglutinante. On ne s'en sert guère pour le diagnostic des infections; mais elle a fourni pour la différenciation des substances albuminoïdes un procédé très sensible qui est entré dans la médecine légale : on fait aujourd'hui le séro-diagnostic des taches de sang, et des viandes et laits falsifiés.

Un homme est accusé d'assassinat, on a saisi chez lui un vêtement taché de sang; l'accusé (il est, je suppose, boucher) prétend que c'est du sang de bœuf; la justice demande que l'on fasse le séro-diagnostic de ces taches. On en découpe quelques-unes dans le vêtement, on les lave dans de l'eau salée et avec ce liquide on fait l'épreuve de la précipitation : le liquide donne un précipité avec un sérum d'animal préalablement traité avec du sang humain, si la tache était de sang humain.

Un marchand est accusé de vendre de la saucisse de cheval sous l'étiquette de saucisse de porc. On fait

avec de l'eau un extrait de la viande incriminée. Si la saucisse était de viande de cheval, cet extrait donne un précipité avec un sérum d'animal préalablement traité avec des injections d'extrait de viande de cheval. Le diagnostic est encore possible avec des viandes fumées et desséchées. Par la même méthode on peut diagnostiquer les laits de vache, de chèvre, etc. La réaction est sensible au 100.000e, c'est-à-dire qu'elle donne une réponse avec un extrait ne contenant que le 100.000e de son poids de l'albumine à déterminer.

La réaction de précipitation a donné des résultats avec des organes d'animaux momifiés depuis une quarantaine d'années. Il paraît qu'elle a réussi sur des momies de 3.000 à 5.000 ans : mais dans ce dernier cas il y a des doutes ; il est très probable que ces momies, si elles contiennent encore des albumoses, ne renferment plus d'albumines coagulables.

La même réaction biologique a apporté une preuve de plus au transformisme. De même qu'il y a des agglutinations de groupe, il y a des précipitations de groupe. L'antisérum qui précipite le sérum de lapin, précipite aussi le sérum de lièvre. Le sérum anti-chien précipite le sérum de chien et le sérum de renard ; le sérum anti-cheval précipite aussi le sérum d'âne et de tapir. On démontre ainsi la parenté, la *consanguinité*, de la chèvre et du mouton, de la poule et du pigeon, du cochon et du sanglier.

Ce qui nous intéresse de plus près, c'est que le sérum de lapin préparé avec sang d'homme donne un précipité avec le sérum des singes, ce qui prouve à l'évidence que nous sommes proches parents des singes. Notre parenté s'étend jusqu'aux Lémures ou demi-singes. Elle est plus étroite avec les singes de l'ancien monde qu'avec les singes d'Amérique. Grünbaum, qui a expérimenté avec 46 espèces de singes, affirme qu'au point de vue de la qualité et de la quantité du

précipité des sérums il n'a pas pu établir de différence entre l'homme, le gorille, l'orang-outang et le chimpanzé : cette nouvelle confirmation de l'origine simienne de l'homme est la bienvenue.

LA FIXATION DE L'ALEXINE.

Ce nouveau séro-diagnostic a pour origine une expérience de Bordet, destinée à montrer qu'il y a dans un sérum non pas plusieurs, mais une seule alexine, et que c'est la même alexine qui agit, par exemple, dans la bactériolyse et dans l'hémolyse.

Nous savons que l'alexine (soit du sérum frais, normal) se fixe sur le couple antigène + anticorps. Préparons deux couples antigène + anticorps : 1° vibrions cholériques + sérum anticholérique chauffé à 56° pour détruire l'alexine ; 2° globules rouges + ambocepteur hémolytique (sérum hémolysant chauffé à 56°). Sur le premier couple, fixons de l'alexine (on n'a qu'à mettre le mélange, additionné de sérum frais, à l'étuve). L'alexine exerce son action bactériolytique.

Ajoutons alors le second couple, tout prêt pour l'hémolyse, et mettons de nouveau à l'étuve. Si, en plus de l'alexine bactériolytique, le sérum contient une alexine hémolytique, nous en serons avertis par le laquage des globules et la coloration rouge de tout le mélange. Si, au contraire, il ne se produit pas d'hémolyse, c'est que la première fixation a employé tout ce qu'il existait d'alexine dans le sérum frais ; c'est qu'il n'y a pas une alexine hémolytique distincte de l'alexine bactériolytique.

Etant donné un mélange alexine + sensibilisatrice (anticorps) + antigène, nous avons toujours un moyen de savoir si l'alexine s'est fixée : c'est d'ajouter un mélange globules rouges + ambocepteur hémolytique, tout préparé pour l'hémolyse. Le laquage du sang est l'indice de la non-fixation antérieure de l'alexine.

Exemple : on nous donne le sérum d'un homme qui a depuis quelque temps une maladie fébrile, et l'on pense que c'est la fièvre typhoïde : dans ce cas, son sang doit renfermer un

anticorps (sensibilisatrice antityphique), et dans le mélange alexine + sérum de ce malade + bacilles typhiques, l'alexine sera fixée sur les bacilles par l'intermédiaire du sérum. — Si, au bout d'un temps convenable, on ajoute dans le même tube un mélange anticorps hémolytique + globules rouges, l'alexine n'étant plus disponible, les globules ne seront pas dissous.

La réaction de Bordet fournit donc un moyen de reconnaître, par la présence ou l'absence d'hémolyse, l'absence ou la présence d'une autre sensibilisatrice (anticorps), par conséquent de trouver l'empreinte laissée sur un organisme par une infection ancienne.

On s'en est servi, comme on se sert de l'agglutination, pour diagnostiquer soit une infection passée, soit la nature d'une race microbienne. Il n'y a aucune raison de s'en servir pour diagnostiquer la fièvre typhoïde, la réaction de Widal étant beaucoup plus commode. Elle est très utile dans des cas où l'on ne peut pas faire une agglutination.

Séro-diagnostic de la syphilis : réaction de Wassermann. — La réaction de Wassermann est l'application de la réaction de Bordet-Geugou à la recherche de l'anticorps syphilitique dans le sérum des sujets qui ont été touchés par cette infection. Dans la pratique elle est assez délicate et demande un expérimentateur exercé. En théorie, on se la représente aujourd'hui comme une réaction précipitante entre certaines substances colloïdes du sérum à examiner et les colloïdes d'un extrait d'organes qui est employé comme « antigène ».

La réaction n'est pas rigoureusement spécifique ; la lèpre, les trypanosomiases animales, peut-être la scarlatine, causent souvent ces modifications du sérum qui donnent une réaction positive. La méthode n'en est pas moins applicable en clinique : lorsque le médecin n'a plus qu'à choisir entre une maladie à trypanosomes,

comme la maladie du sommeil, qui n'existe à peu près pas en Europe ; la lèpre, qui produit des lésions caractéristiques ; la scarlatine, facile à diagnostiquer, et la syphilis, si fréquente, il est facile d'opter. Une réaction de laboratoire qui par elle seule ne donne pas un diagnostic exclusif, n'en donne pas moins un signe certain lorsqu'on la replace dans l'ensemble des indices cliniques et biologiques.

De fait, l'épreuve de Wassermann, exécutée avec la meilleure technique, est positive dans 90 p. 100 environ des cas de syphilis primaire, dans 100 p. 100 des cas de syphilis secondaire, et dans 50-60 p. 100 des cas arrivés à la période tardive (chiffres de Citron) ; les proportions sont un peu plus faibles d'après la statistique dressée jusqu'ici à l'Institut Pasteur. La réaction est d'autant plus nette que l'infection est plus aiguë et le virus plus actif.

Est-elle l'indice d'une syphilis en pleine activité, ou signifie-t-elle seulement que le sujet a été touché, il y a plus ou moins longtemps, par l'infection, qui peut être aujourd'hui latente ? D'après certains observateurs, elle est toujours l'indice d'une infection active, bien que la lésion qui existe quelque part dans le corps puisse ne pas être visible ; et la preuve que la réaction de Wassermann dénonce une maladie actuelle, c'est que le traitement spécifique rend la réaction négative, tandis que les réveils ou récidives de l'infection ramènent les réactions positives. — Cependant, l'expérience que l'on a déjà acquise avec le « 606 » ne semble pas autoriser une interprétation aussi simple des faits.

Dans beaucoup de cas le diagnostic n'est que trop facile : les lésions visibles et en activité suffisent. Mais l'humanité est affligée de nombreuses misères qui sont des suites plus ou moins lointaines de syphilis négligées, oubliées, ou même ignorées. Comme c'est une maladie qui guérit, c'est surtout pour le diagnostic de

ces cas voilés que l'épreuve de Wassermann rend des services : des lésions du foie, du cœur, de l'aorte, des troubles de la vue ont pu être attribués à leur véritable cause et céder au seul traitement efficace. Une vieille loi clinique affirme que la mère d'un enfant syphilitique est à l'abri de l'infection sans être infectée, et peut donner le sein à son nourrisson : en réalité elle est infectée. la séro-réaction le prouve. Un médecin de Dresde, Rietschel, a diagnostiqué ainsi la syphilis chez 10 p. 100 de nourrices en apparence indemnes, et en effet leurs enfants furent reconnus malades, à échéance plus ou moins éloignée de la naissance.

La syphilis ignorée ou syphilis sans symptômes, est moins une rareté qu'on ne croit. La réaction de Wassermann nous a donné une arme de plus pour lutter contre cette grande maladie.

Il y a longtemps que la clinique a affirmé que la paralysie générale et le tabes sont des maladies syphilitiques. Le séro-diagnostic en a apporté des preuves éclatantes. Non seulement le sérum, mais le liquide cérébro-spinal donne une réaction positive chez 88 p. 100 des paralytiques généraux en général, et, chez 95 p. 100 environ des paralytiques avancés. La proportion des cas positifs est moins forte dans le tabes.

La réaction permet de distinguer de la paralysie générale des affections mentales qui lui ressemblent extérieurement, entre autres la démence précoce.

La réaction de Bordet a été appliquée au diagnostic des kystes hydatiques à échinocoques.

On en a tiré aussi un séro-diagnostic du sang et des substances albuminoïdes, encore plus sensible que le diagnostic par la précipitation, mais aussi d'exécution plus délicate, et tellement sensible qu'il y a lieu de s'en défier dans certains cas : d'après Friedberger, la réaction décèle la minime trace d'albumine qui se

trouve dans la sueur de l'homme, de sorte que l'opérateur porte sur ses mains une cause d'erreur.

Elle a été employée pour différencier les races d'hommes et de singes : ce n'est pas qu'elle soit tout à fait nécessaire pour distinguer un singe d'un homme ; mais elle a établi une certaine hiérarchie parmi les anthropoïdes : l'homme y serait aussi éloigné de l'orang-outang, que l'orang-outang est éloigné du macaque ; l'homme paraît plus rapproché de l'orang, que l'orang de certaines autres espèces de macaques. Il est, paraît-il, possible de distinguer par ce sérodiagnostic un homme de race mongolienne d'un homme de race malaise.

Ainsi les réactions biologiques peuvent servir non seulement à la physiologie de l'immunité et de la nutrition, mais même à la zoologie et à l'anthropologie.

DIAGNOSTICS PAR LA TUBERCULINE.

Une dose de tuberculine qui ne cause aucun accident chez un sujet sain détermine une réaction chez le sujet tuberculeux ; cette réaction consiste en phénomènes généraux et en phénomènes locaux : de la fièvre ; de l'inflammation et de l'œdème autour des tubercules et au point même où la tuberculine a été injectée.

On a cru longtemps que la réaction n'existait qu'au niveau des lésions tuberculeuses elles-mêmes, et consistait dans l'inflammation et la destruction d'un certain nombre de cellules, la fièvre étant suscitée par la résorption des débris cellulaires. Depuis que von Pirquet a découvert que la peau d'un tuberculeux peut, en tous ses points, réagir à la tuberculine, il a fallu admettre que l'organisme dans sa totalité est imprégné de quelque substance produite par l'infection chronique.

L'organisme répond à l'atteinte du bacille tubercu-

leux par un produit de réaction qui est un anticorps, et la réaction paraît suscitée par la rencontre ou la combinaison (sans prendre ce mot au sens chimique) de cet anticorps et de la tuberculine : voilà en gros comme on interprète aujourd'hui ces faits.

On dit que par la production de cet anticorps l'organisme se « sensibilise » vis-à-vis de la tuberculine. Le sujet tuberculeux se comporte autrement que le sujet sain ; le malade est plus sensible que l'animal sain et sa sensibilité lui donne comme un avertissement du danger. C'est de cette manière que l'on a parfois interprété cette hypersensibilité qui est une phase de l'immunité (v. chap. XII, page 276). Il y a de la ressemblance entre la réaction à la tuberculine et le choc anaphylactique ; le diagnostic de la tuberculose par la tuberculine est fondé sur l'état d'un sujet « hypersensible ».

La réaction marque, en un sens, une résistance à l'action de la tuberculine : nous avons vu que le phénomène de Koch, prototype de cette réaction, est l'expulsion d'un virus réinoculé à un sujet déjà infecté ; c'est donc aussi une réaction d'immunité.

La tuberculine a d'abord été employée comme remède ; plus tard seulement comme moyen de diagnostic. Les vétérinaires prirent même l'avance sur les médecins, parce qu'il leur était plus facile de faire des essais et de compléter leurs observations par des autopsies. Aujourd'hui encore le diagnostic par la tuberculine tient une aussi grande place dans la médecine vétérinaire que dans la médecine humaine.

Pour le diagnostic de la tuberculose, on emploie, par injections sous la peau, des doses moins fortes qu'au temps des premières applications de la tuberculine.

C'est huit heures environ après l'inoculation, que la température est le plus élevée. Une réaction positive signifie : lésions tuberculeuses, et rien de plus ; elle

ne renseigne ni sur le siège ni sur l'âge de ces lésions, ni sur l'avenir du malade. La réaction peut être négative chez les tuberculeux épuisés, cachectiques.

Le nombre des sujets qui donnent une réaction positive dépasse de beaucoup le nombre des sujets chez qui l'on voit des signes cliniques de la tuberculose : les tuberculoses latentes, assoupies, ou même en voie de guérison, donnent une réaction, parce que l'organisme est imprégné des produits de réaction à l'infection tuberculeuse [1].

Dans la pratique vétérinaire, il arrive que des animaux soumis une fois à l'injection de tuberculine ne réagissent pas à une seconde épreuve faite 25 ou 30 jours après la première : des fraudeurs ont mis ce fait à profit pour fausser le diagnostic. Mais la seconde réaction s'opère encore si la dose est doublée et si l'on prend la température à partir de la quatrième heure (au lieu de la 10e) : l'accès de fièvre est devenu plus précoce (Vallée).

Réactions cutanées. — Chez les sujets touchés par la tuberculose, si l'on fait sur la peau une scarification insignifiante, toute superficielle, et qu'on l'humecte d'une goutte de tuberculine, quelques heures après on voit apparaître une tache rouge, qui gonfle et ressemble à une petite pustule vaccinale :

1. Voici une statistique de Franz, sur des régiments de l'armée austro-hongroise, qui mérite d'être rapportée, parce que Franz a pu suivre pendant plusieurs années les mêmes hommes. Dans un régiment recruté en une région où la tuberculose abonde, 400 hommes, en apparence sains, donnèrent, au cours de leur première année de service, 61 p. 100 de réactions positives, 323 hommes en seconde année de service en donnèrent 68 p. 100. Sur 279 hommes sains d'un régiment recrutés dans un pays pauvre en tuberculose, il y eut 30 p. 100 de réactions positives. — Ces 1.002 hommes donnèrent, au cours des 7 années suivantes, 64 cas de tuberculose manifeste, dont 20 avec décès.

c'est le phénomène découvert par von Pirquet. On en a essayé diverses variantes. On peut, sans faire aucune scarification, déposer dans l'angle interne des paupières une goutte d'une solution légère de tuberculine : la conjonctive réagit par une inflammation plus ou moins vive, avec un exsudat plus ou moins marqué : c'est l'ophtalmo-réaction (Wolff-Eisner ; Calmette).

Lorsqu'on fait une injection sous-cutanée de tuberculine, le point par où l'aiguille de la seringue a pénétré se mouille d'une trace de tuberculine, et l'on y observe de la rougeur et du gonflement : de ce phénomène accessoire on a fait un phénomène principal de diagnostic, en ne pratiquant que la piqûre cutanée (Moro).

On peut injecter, dans l'épaisseur même de la peau, une goutte d'une solution ne contenant que 1/100 de milligramme de tuberculine, et obtenir une réaction très nette pour le diagnostic : c'est l'intradermo-réaction (Mantoux).

Ces procédés sont très commodes, surtout pour l'examen des enfants : la piqûre sur la peau et l'injection dans le derme sont plus bénignes que l'inoculation dans le coin de l'œil.

La réaction cutanée de von Pirquet donne environ 85-90 p. 100 de réactions positives chez les enfants qui présentent des signes de tuberculose, 20 p. 100 chez les enfants qui ne présentent pas de signes cliniques, et 48 p. 100 dans les cas douteux. La proportion des réactions positives *chez les enfants qui ne sont pas tuberculeux cliniquement* varie avec l'âge : à peu près zéro dans les six premiers mois de la vie ; 2 p. 100 de 6 à 24 mois ; 13 p. 100 de 2 à 4 ans ; 17 p. 100 de 4 à 6 ans ; 35 p. 100 de 6 à 10 ans ; 55 p. 100 de 10 à 14 ans ; 77 p. 100 au moins chez les adultes.

Voilà le grand service qu'a rendu la réaction cutanée de von Pirquet : avec une petite piqûre tout à fait

inoffensive et qui ne donne même pas un mouvement de fièvre, avec une quantité minime de tuberculine (jusqu'à 1/1000e de milligramme), on peut savoir si un enfant est touché par le bacille tuberculeux.

Plus l'enfant est jeune, plus la réaction signifie une infection actuelle et active, puisque la tuberculose est d'autant moins fréquente — et d'autant plus récente — que l'enfant est plus jeune. Chez l'adulte, elle signifie surtout l'imprégnation tuberculeuse, forte ou minime, et plus ou moins ancienne.

La réaction cutanée à la tuberculine, pratiquée sur des milliers et des milliers d'humains, nous a appris que l'homme s'infecte de tuberculose pendant l'enfance, de sa première à sa quatorzième année; de sorte que la tuberculose, qui peut ne devenir grave et fatale qu'à un âge plus avancé, n'est cependant pas une maladie de l'âge adulte, mais bien une maladie de l'enfance. C'est donc l'enfance qu'il faut préserver; et comme nous savons que l'enfant est infecté par les personnes qui l'entourent, c'est dans la famille même et dans l'habitation qu'il faut empêcher la contagion. Ce qui entretient et répand la tuberculose, ce sont les parents et les domestiques malades; c'est l'habitation insalubre et surtout la chambre sans air et sans lumière.

La réaction cutanée nous apprend que sur cent adultes qui ont en eux le bacille tuberculeux, une douzaine seulement sont destinés à mourir de tuberculose. Il est donc bien évident que beaucoup d'humains atteints par le bacille en guérissent, que l'homme est un animal naturellement résistant à la tuberculose, et qu'il se fait chez la plupart d'entre nous une sorte de vaccination spontanée : ces faits ne doivent pas être perdus de vue par ceux qui cherchent une méthode de traitement ou de prévention de la tuberculose.

CHAPITRE XIV

LES VACCINS ET LES SÉRUMS

Vaccination avec des virus inconnus. Variole : variolisation et vaccination jennérienne. Clavelée. Rage : traitement pastorien. Vaccinations avec microbes atténués : Charbon, Rouget du porc. Péripneumonie des bovidés. Vaccins contre le choléra, la fièvre typhoïde, la peste. Essais de vaccination antituberculeuse.

Bactériothérapie : intestinale, buccale, nasale. Applications en chirurgie,

Sérothérapie. Diphtérie. Tétanos. Venins. Choléra. Sérum contre la peste, la dysenterie bacillaire, la méningite cérébro-spinale. Sérums antistreptococciques. Sérums antituberculeux.

Séro-vaccinations. Clavelée. Peste bovine. Peste porcine.

Virus-vaccins sensibilisés. Expérience d'Ehrlich et Morgenroth. Vaccins de Besredka : Fièvre typhoïde, Peste. Virus-sérum dans le traitement antirabique.

Traitements phagocytaires.

Il est assez facile d'immuniser les animaux de laboratoire contre des microbes, par injections répétées de microbes vivants : une épreuve préalable détermine la dose mortelle, bien au-dessous de laquelle il faut d'abord se tenir. L'immunisation réussit avec les virus qui ne tuent pas à toute dose.

Avec les microbes extrêmement virulents, l'immunisation est beaucoup plus difficile. Il est impossible d'immuniser un cobaye contre le bacille du charbon. Chez l'homme, comme on ne veut courir aucun risque, il est impossible de commencer un traitement avec des doses même très petites de microbes vivants et virulents. C'est pourquoi la grande découverte de Pas-

teur, l'atténuation des virus, domine l'histoire de l'immunisation active. On ne peut immuniser l'homme qu'avec des *vaccins*.

En général, un microbe non virulent ne tue pas, mais n'immunise pas ; un microbe virulent tue et ne laisse pas le temps d'immuniser. Il est souvent indispensable d'avoir des degrés intermédiaires de virulence. C'est ce qu'a vu Pasteur : de là les deux vaccins contre le charbon.

On vaccine avec des virus que l'on manie sans les connaître ; avec des microbes de cultures, virulents ou atténués ; et avec des produits microbiens débarrassés de microbes vivants.

VACCINS

I. — VACCINATIONS AVEC VIRUS INCONNUS

Il n'est pas nécessaire de connaître le microbe d'une maladie pour vacciner contre cette maladie. Les vaccinations de virus inconnus sont même parmi les meilleures que possède la médecine.

Variole. — Le microbe de la variole est inconnu. Il y a longtemps, cependant, que l'on fait des inoculations préventives. Il existe deux méthodes, toutes deux d'origine empirique : la plus ancienne a été délaissée pour la vaccination de Jenner.

La *variolisation* consistait à inoculer le virus même de la variole, de façon à déterminer une ou plusieurs pustules cutanées dont l'évolution préservait l'organisme d'une infection générale. La variole spontanée envahit tout l'organisme : le virus pénètre, peut-être par les amygdales ou les voies respiratoires, dans le sang et de là dans la peau et les muqueuses ; dès que l'éruption éclate, il est trop tard pour intervenir. Lorsque le virus est inoculé artificiellement sur la

peau, il peut aussi se généraliser plus tard, mais les premières pustules cutanées produisent très vite un état d'immunité qui prévient l'envahissement, — pas toujours : assez souvent la variolisation entraînait une variole mortelle. Le virus qu'on inoculait n'était pas fixe et l'on agissait dans l'inconnu. On trouve une histoire exacte et spirituelle de la variolisation dans la XI[e] des *Lettres philosophiques* de Voltaire.

Une maladie varioliforme des bovidés, dont le microbe est inconnu aussi, le *cow-pox*, se transmet aux personnes qui traient les vaches contaminées, et l'homme qui a eu des pustules de *cow-pox* est à l'abri de la variole. Cette notion d'origine populaire était connue depuis longtemps des éleveurs et des fermiers, en certaines régions de l'Angleterre, de France, de Hollande et d'Allemagne, lorsque Jenner la recueillit et consacra sa vie et son génie à la répandre.

Il en fit l'étude expérimentale ; il inocula en série le virus d'animal à animal, de l'animal à l'homme, d'homme à homme, et soumit les vaccinés à l'inoculation expérimentale de la variole.

La vaccination est devenue obligatoire dans les nations où l'hygiène publique est bien organisée ; la variole a presque disparu d'Allemagne, où les rares cas que l'on enregistre concernent des émigrés ou des habitants des frontières. Elle a beaucoup décru en France ; on la combat très activement dans nos colonies. Elle pourrait disparaître.

Trois perfectionnements ont été apportés à la vaccination depuis Jenner. D'abord on a reconnu que beaucoup de vaccinés ne sont pas protégés pour toute leur existence, et les *revaccinations* périodiques sont devenues habituelles, et même, dans plusieurs pays, obligatoires. En second lieu, au lieu de vaccin prélevé sur l'homme, on emploie du vaccin récolté sur l'animal. Jenner vaccinait « de bras à bras », c'est-à-dire transmettait d'homme à homme un virus dont l'ori-

gine éloignée était le cow-pox. Cette pratique avait pour inconvénients de transmettre parfois des maladies humaines, entre autres la syphilis. Depuis 1860 environ s'est généralisée en Europe la vaccination avec de la « lymphe animale » prélevée sur des génisses vaccinifères (dans certaines colonies, sur des bufflons, des lapins, des zèbres, etc.). Enfin on a appris à conserver et à purifier les récoltes de virus en mélangeant le vaccin avec de la glycérine, et l'on n'est même plus obligé de vacciner directement de génisse à homme. Les accidents d'infection sont maintenant tout à fait exceptionnels.

Selon certains observateurs, il n'existe que deux types de variole, celle des moutons (clavelée) et celle de l'homme. Toutes les autres seraient des modifications de ces deux types. Car les varioles sont très aptes à se modifier en s'adaptant à des espèces animales diverses.

La vaccine ne serait qu'une adaptation de la variole humaine à l'espèce bovine. Partant de cette idée, on a essayé de transformer expérimentalement la variole en vaccine, en l'inoculant de l'homme au veau. On a beaucoup étudié et on reprend aujourd'hui cette question de la variolo-vaccine. Les résultats que l'on a obtenus sont très discutés. Il n'est pas encore absolument prouvé qu'il soit possible de réaliser en peu de temps, au laboratoire, ce que la nature a dû mettre des siècles à accomplir.

Rage. — Le traitement pastorien met à profit la période d'incubation, qui est en moyenne de six semaines. On traite l'homme le plus tôt possible après la morsure, et avant que les symptômes éclatent.

On inocule le « virus fixe », cultivé dans le système nerveux du lapin, contenu dans la moelle épinière et modifié par dessiccation, à l'obscurité, à la température de 23°. On commence par la moelle desséchée

14 jours et on termine par la moelle desséchée 3 jours. Il y a trois formules du traitement pastorien, 15 jours, 18 jours et 21 jours de durée, selon le siège et la gravité des morsures. La mortalité de la rage a été abaissée à 0,3 p. 100 environ (au lieu de 15 à 20 p. 100).

Le microbe de la rage est inconnu : le traitement pastorien est un chef-d'œuvre de médecine expérimentale. On sait les faits qu'il a fallu établir avant d'arriver à l'application : le virus rabique existe dans le cerveau des rabiques; il est possible de l'inoculer purement; le virus de n'importe quel chien rabique, inoculé, par trépanation, sous la dure-mère du lapin, donne la rage au lapin après une incubation de durée variable; mais, après une vingtaine de passages de lapin à lapin, le temps d'incubation est réduit à 6-7 jours : le virus est alors devenu *virus fixe* et les passages de lapin à lapin sont des cultures sur le vivant. La culture exposée à l'air sec, à l'abri de la lumière, perd graduellement de sa virulence. Les moelles desséchées, inoculées en émulsions sous la peau des animaux, leur procurent une immunité certaine et stable contre l'inoculation du virus le plus fort sous la dure-mère. La culture *in vivo* du virus fixe a été, pour Pasteur, la clé de la vaccination de la rage après morsure.

Le virus des moelles desséchées subit-il une atténuation? Dès 1885, Pasteur disait qu'il subissait plutôt une raréfaction. « Les retards dans les durées d'incubation de la rage communiquée jour par jour à des lapins pour éprouver l'état de virulence de nos moelles desséchées au contact de l'air, sont un effet *d'appauvrissement en quantité* du virus rabique contenu dans ces moelles et non un effet de son appauvrissement en virulence. » Une variante du traitement pastorien, le traitement de Högyes, consiste à remplacer la dessiccation graduée par une dilution graduée[1].

1. Qu'est-ce que ce virus fixe cultivé sur le lapin? Nitsch, Marx, qui se sont inoculé à eux-mêmes du virus fixe à l'état

II. — VACCINATIONS PAR MICROBES ATTÉNUÉS.

Charbon. — Les vaccins sont des cultures atténuées au contact de l'air à la température de 42°5. On emploie deux vaccins gradués : le plus faible tue la souris et les petits cobayes ; le plus fort tue les cobayes adultes et même une certaine proportion de lapins. Les animaux conservent un an environ leur immunité. On compte que pendant les vingt premières années d'application il a été vacciné au moins 12 millions d'animaux. La vaccination contre le charbon n'a jamais eu besoin d'être modifiée depuis la découverte de Pasteur, Chamberland et Roux, et la célèbre expérience de Pouilly-le-Fort.

Rouget des porcs. — Même principe : on emploie un virus atténué au laboratoire. Mais le bacille du rouget ne donne pas de spores. On a créé pour le rouget une méthode de séro-vaccination (v. plus loin).

frais, pensent qu'après plusieurs centaines de passages sur lapins il est devenu inoffensif pour l'homme : ce serait un « vaccin » pour l'homme, au sens jennérien, par adaptation sur une espèce différente. On ne doit pas admettre d'une façon absolue l'innocuité du virus fixe : inoffensif lorsqu'on l'inocule dans le tissu sous-cutané, le serait-il, sur une région cutanée riche en filets nerveux, comme le visage ou le bout du doigt?

Il est vraisemblable que le virus des moelles desséchées est détruit par l'organisme, que les microbes sont résorbés, et qu'il se forme des substances protectrices, que l'on trouve dans le sang des sujets traités. Mais elles ne jouent qu'un rôle secondaire, car il n'y a pas de relation constante entre les propriétés du sang d'un animal et la résistance de cet animal à la rage. Il y a des animaux réfractaires à la rage, comme la tortue grecque, dont le sang ne possède aucune action antirabique. — Comment ne pas invoquer l'activité des cellules phagocytaires?

III. — PÉRIPNEUMONIE DES BOVIDÉS.

Bien avant la découverte du microbe, qui ne date que de 1898, on vaccinait contre la maladie. Willems employait comme virus la sérosité des poumons malades; il avait remarqué que l'inoculation à un animal sain produit des effets variables selon le point choisi : mortelle au tronc ou à l'encolure, elle ne déterminait, au bout de la queue ou des oreilles, qu'une inflammation peu étendue, qui laissait l'animal réfractaire à la contagion naturelle.

Le premier perfectionnement fut trouvé par Pasteur : il enseigna le moyen de prélever du virus pur, en puisant dans l'exsudation abondante produite par l'inoculation de virus sous la peau d'un veau. Plus tard ce virus pur fut remplacé par des cultures pures.

L'extrémité de la queue est une bonne région pour vacciner, parce que le tissu est dense et que l'absorption se fait lentement. Quelques animaux perdent leur queue à la suite de la vaccination.

IV. — CHOLÉRA. FIÈVRE TYPHOIDE. PESTE.

Choléra. — Le choléra de l'homme est une maladie toxique ; le poison est sécrété par les vibrions cantonnés dans l'intestin. Le véritable remède du choléra doit donc être un sérum antitoxique.

On n'avait pas encore ces idées sur la toxicité du vibrion lorsque Ferran essaya (1884) de vacciner l'homme contre le choléra en lui injectant sous la peau des microbes vivants. Cette méthode a été reprise et modifiée par Haffkine, qui l'a essayée aux Indes, où il y a toujours du choléra. La mortalité lui a paru environ sept fois plus faible chez les vaccinés que chez les non-vaccinés. Si le vaccin diminue la morbidité, les cas qui se produisent chez les vaccinés évoluent

avec la même gravité que les cas des non-vaccinés : résultat assez déconcertant, que l'on n'observe pas dans les autres vaccinations préventives. La solution du problème est ailleurs ; mais les essais de Ferran-Haffkine méritent d'être rappelés, parce que la même méthode a donné, pour d'autres maladies, de meilleurs résultats.

Fièvre typhoïde. — La fièvre typhoïde est une entérite toxique, mais c'est en même temps une infection sanguine ; l'ensemencement du sang prouve que c'est secondairement une septicémie : le microbe habite surtout l'intestin grêle, mais il se répand dans le sang, la rate et la moelle des os. Aussi a-t-on beaucoup plus de chances qu'avec le choléra de vacciner contre la maladie par des inoculations préventives de microbes sous la peau. On emploie des microbes tués par la chaleur. L'inoculation cause du gonflement et de la douleur, avec de la fièvre et de la courbature : ce malaise dure à peu près deux jours. On doit faire deux, et même trois inoculations. Le traitement est suivi de ce que l'on a appelé une « phase négative », pendant laquelle le sujet peut être en état de moindre résistance.

La vaccination antityphique a été jusqu'ici surtout essayée dans l'armée anglaise, aux Indes, au Transvaal, en Egypte, à Chypre. Un certain nombre d'inoculés ont cependant été atteints par la maladie (dans beaucoup de ces cas, les vaccinations n'avaient pas été suffisantes), mais la maladie a été plus légère et les rechutes plus rares. Il y a environ quatre fois moins de décès parmi les inoculés que parmi les non-inoculés. Autant qu'on peut en juger jusqu'à présent, l'effet de la vaccination dure environ quatre années.

Dans une famille où se produit un cas de fièvre typhoïde, il n'y a pas lieu de soumettre tout le monde aux désagréments d'une vaccination : il suffit d'isoler

le malade et de faire rigoureusement la désinfection des matières et du linge. Les vaccinations ne sont acceptables que pour le personnel des ambulances et hôpitaux, en temps d'épidémie, et pour une troupe en campagne dans un pays où la maladie sévit et où il est difficile de pratiquer une bonne hygiène.

Peste. — Le vaccin de Haffkine consiste en microbes tués par la chaleur. Les inoculations, surtout la première, causent de l'inflammation et de la douleur avec une fièvre élevée ; ce malaise dure environ trois jours. Il faut faire deux et même trois inoculations. Les vaccinations peuvent réussir contre la peste, parce que la maladie est une infection qui se répand dans le sang et les organes.

En 1902-1903, dans le Punjab, furent inoculées environ 500.000 personnes. On put recueillir des renseignements suffisants sur une partie de ces sujets et comparer :

186.797 inoculés :	3.399 cas	= 1,8 %
	814 décès	= 0,4 %
et 639.630 non inoculés :	49.433 cas	= 7,7 %
	29.733 décès	= 4,7 %

Le bénéfice de l'inoculation paraît se maintenir pendant plusieurs années.

Vaccination antituberculeuse. — D'après tout ce que l'on sait, on ne pourra vacciner contre la tuberculose qu'avec des bacilles vivants. Les bacilles tués ne vaccinent pas ; mais on ne possède pas encore de vaccin qui soit sûrement inoffensif.

Behring a cherché des vaccins « jennériens », c'est-à-dire qu'il essayait de vacciner une espèce (bovidés) avec un virus prélevé sur une autre espèce (homme). On a fait déjà une foule d'expériences sur la bovovaccination, et elles prouvent tout au moins qu'on peut créer un certain degré d'immunité contre la tubercu-

lose. Mais, même pour l'espèce bovine, la méthode n'est pas encore apte à entrer dans la pratique.

Chez l'homme il existe une auto-vaccination, puisque tous les adultes ont été touchés par la tuberculose et qu'une petite fraction seulement succombe à cette maladie. Les médecins et chirurgiens savent bien que beaucoup de tuberculoses de la peau, des articulations et des os guérissent, et même paraissent protéger ces malades contre la phtisie pulmonaire. C'est sur ce principe qu'il faut chercher une vaccination contre la tuberculose. Elle n'existe pas encore.

BACTÉRIOTHÉRAPIE.

Les vaccins et les sérums ne sont pas les seuls remèdes que la bactériologie ait donnés à la médecine. La bactériothérapie consiste à modifier une flore donnée en y associant d'autres microbes, antagonistes ou favorisants vis-à-vis de microbes déterminés. En traitant de la flore intestinale, nous avons indiqué les principes de la bactériothérapie des infections de l'intestin. Elle se développera dans l'avenir, et des microbes salutaires feront partie de nos régimes.

On a fait de la bactériothérapie lorsqu'on a essayé de traiter le cancer ou le lupus par le streptocoque, et la furonculose par la levure de bière. Ces tentatives sont encore semi-empiriques : ce n'est pas une raison pour les mépriser.

Les bacilles lactiques n'ont pas été utilisés seulement dans la bactériothérapie intestinale. La chirurgie en a tiré parti, contre l'infection puerpérale, contre des plaies consécutives à l'accouchement, contre des phlegmons de la cavité cervicale, même dans des cas de péritonite. Ils agissent évidemment en modifiant le terrain. On comprend qu'ils réussissent surtout contre les infections de cavités closes, telles que rhinites, sinusites, ethmoïdites et otites.

La bactériothérapie buccale n'est pas moins rationnelle que la bactériothérapie intestinale. La flore lactique a guéri des gingivites et des pyorrhées alvéolaires jusque-là rebelles. Toutes les maladies infectieuses qui envahissent l'organisme par la bouche, les amygdales et le naso-pharynx, peuvent être combattues par cette bactériothérapie ; il en existe des observations très encourageantes. Par exemple, la méningite cérébro-spinale épidémique a pour point de départ le naso-pharynx, et il y a des *porteurs de méningocoques* comme il y a des porteurs de bacilles diphtériques. Il est d'autant plus indiqué d'employer contre eux les ferments lactiques, que ceux-ci sont *in vitro* antagonistes du méningocoque (A. Berthelot).

Le microbe le plus recommandable pour cette thérapeutique est le bacille bulgare, administré en pulvérisations. Il ne faut se servir que de cultures fraîches et jeunes, en milieux liquides.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur les inconvénients des lavages antiseptiques et sur la supériorité de la désinfection biologique opérée par modification de la flore.

LES SÉRUMS

La sérothérapie est le traitement par le sérum des animaux immunisés. Elle est préventive ou curative, ou l'un et l'autre. L'animal qui fournit le sérum a fabriqué lui-même son immunité, il possède une immunité active. L'animal qui reçoit le sérum reçoit une immunité passive. La sérothérapie est une transfusion d'anticorps.

Les antitoxines ont été découvertes en 1890 par Behring.

Il n'existe pas seulement des sérums antitoxiques. En immunisant un animal avec des corps de microbes, on obtient des sérums antimicrobiens : on transfuse

avec ces sérums les anticorps qu'ils contiennent, bactériolysines, agglutinines, bactériotropines, et surtout leur propriété d'exciter les réactions phagocytaires.

Certains sérums antimicrobiens sont en même temps des sérums anti-endotoxiques, en ce sens qu'ils sont capables de neutraliser les endotoxines. Nous avons vu qu'on ne les prépare bien que par inoculations *intraveineuses* d'antigène.

On prépare enfin des sérums contre des virus mal connus ou inconnus : on escompte l'effet préventif des sérums en général.

Sérum antidiphtérique. — C'est du sérum de cheval immunisé contre la toxine diphtérique. On ne commence pas le traitement du cheval par des inoculations de toxine pure, mais d'abord par un mélange : toxine + liqueur iodo-iodurée; ou toxine + sérum antitoxique. Chaque cheval réagit avec sa sensibilité individuelle et le traitement demande beaucoup de doigté. Il est impossible de prévoir le rendement d'un cheval.

Le sérum, manipulé aseptiquement, est mis dans de petits flacons et *tyndalisé*, c'est-à-dire stérilisé par plusieurs chauffages à chaleur faible. On le conserve au frais, à l'abri de la lumière : dans ces conditions il ne perd, même en plusieurs années et tant qu'il reste limpide, qu'environ le dixième de son activité.

On a cherché à obtenir des sérums très actifs sous un faible volume, d'abord en sélectionnant les chevaux qui fournissent le sérum le plus actif, puis en concentrant ou en « raffinant » les sérums par diverses opérations physiques : congélations, précipitations, etc. La meilleure méthode est encore d'obtenir un sérum actif, bien pur, de le bien conserver et de n'y plus toucher.

Le titrage du sérum est indispensable : on ne livre au médecin qu'un remède d'activité connue. Le titrage

ne peut se faire, jusqu'ici, que sur un animal d'expérience, le cobaye. Les laboratoires de tous pays se sont mis d'accord pour employer le procédé proposé par Ehrlich. Le sérum est titré par mélange avec une toxine, qui elle-même a été titrée par mélange avec un sérum ou antitoxine-étalon. L'activité du sérum est évaluée en unités antitoxiques, conventionnelles comme toutes les unités qui servent à des mesures. On conserve l'antitoxine-étalon avec des soins analogues à ceux que l'on rend aux unités du système métrique. Malgré toute la précision que l'on a pu introduire dans ces mesures, en dernière analyse on fait une opération biologique, non une opération chimique.

L'expérience a établi trois points sur lesquels on ne peut trop insister. 1° Le sérum doit être inoculé aussi près que possible du début de la maladie. Peu de sérum très tôt, guérit mieux que plus de sérum trop tard. Chez des cobayes équivalents qui ont reçu la même dose de toxine, la guérison est opérée par une dose faible à la sixième heure, alors qu'une dose forte à la huitième heure ne guérit plus. A l'hôpital, malheureusement, les enfants sont amenés trop tard et la mortalité est encore, *à cause de ce retard*, de 10 p. 100 (14 p. 100 en temps d'épidémie : L. Martin). — 2° Il ne faut pas craindre les doses fortes ; il faut même y recourir d'emblée contre les angines graves. — 3° L'injection intraveineuse est la plus efficace ; elle est indiquée dans les cas très graves : cette remarque vaut pour tous les sérums.

On dit qu'il subsiste dans certains esprits un certain scepticisme sur le compte du sérum antidiphtérique : c'est à peine croyable. Il suffit de laisser parler les chiffres. La mortalité par diphtérie à l'hôpital des Enfants-Malades, à Paris, avant la sérothérapie, était de 50 p. 100 environ ; elle est tombée à 6-10 p. 100. Elle serait beaucoup moindre si tous les malades recevaient le traitement dès le début de la maladie.

Le sérum est employé pour prévenir la diphtérie, dans les écoles, les casernes, les crèches, les hôpitaux : 5 à 10 centimètres cubes protègent pour environ trois semaines.

Le **sérum antitétanique** est un sérum antitoxique, préventif. L'activité de celui que délivre l'Institut Pasteur est telle qu'il suffit de 1/100.000e de centimètre cube pour neutraliser *in vitro* cent doses mortelles pour la souris[1].

Dans le tétanos de l'homme, lorsque le début est tardif et la marche lente, le sérum peut arrêter l'évolution; le traitement est alors limitatif. D'après les chiffres recueillis par Vallas, le sérum a abaissé la mortalité globale d'environ 70 p. 100 à 45 p. 100. La mortalité reste de 70 p. 100 dans les cas où l'incubation dure moins de huit jours.

L'emploi dans la médecine vétérinaire est dû aux efforts de Nocard. Il a réuni, il y a déjà bien longtemps, 2.708 cas de chevaux inoculés aussitôt après l'une des opérations qui sont fréquemment suivies de tétanos (castration, amputation de la queue, hernie ombilicale ou inguinale) : pas un seul tétanos ne s'est déclaré. Un second groupe comprenait 600 animaux traités de un à quatre jours, et même davantage,

1. Lorsqu'on injecte en deux points différents du corps de la toxine tétanique et une dose d'antitoxine suffisante pour neutraliser la toxine, une minime quantité de poison échappe à l'action du sérum : l'animal prend un tétanos local, léger, qui guérit toujours.

On peut guérir des animaux inoculés à la patte en injectant du sérum dès le premier début des accidents; lorsque le poison commence à gagner les centres nerveux, le sérum injecté sous la peau ne peut plus rien. Roux et Borrel ont eu l'idée de le porter directement dans le cerveau et de suspendre l'arrivée du poison dans les centres. Ils ont guéri par inoculation intracérébrale un certain nombre de cobayes qui avaient un tétanos déclaré (et qui devait être mortel). Mais ils n'ont pas conclu du cobaye aux autres espèces animales. Chez l'homme, les premiers symptômes du tétanos indiquent déjà des lésions bulbaires : le traitement cérébral a encore moins de chances de réussite que chez le cobaye.

après une blessure accidentelle (clou de rue, dents de herse, coups de pied, plaies souillées de terre ou de fumier, etc...) : un seul de ces chevaux, traité cinq jours après l'accident (piqûre de maréchal), a eu un tétanos bénin. Les vétérinaires qui relevaient ces 3.088 cas observaient en même temps dans leur clientèle 314 tétanos (dont 220 chevaux) sur des animaux non traités. Sur 705 solipèdes blessés ou opérés, Labat n'a observé aucun cas de tétanos parmi les traités, et 3 cas parmi les quelques animaux non traités. D'après des relevés communiqués à Vallée (d'Alfort) par huit vétérinaires (de 1898 à 1906), 13.126 animaux ont été inoculés préventivement : aucun n'a pris le tétanos; pendant le même laps de temps, deux seulement de ces huit vétérinaires ont obtenu 139 cas de tétanos chez des animaux non traités. Actuellement l'Institut Pasteur délivre par an aux vétérinaires plus de 100.000 doses.

Il n'y a aucune raison scientifique pour que l'homme n'en profite pas aussi bien. Cependant, il existe, à l'égard de la sérothérapie préventive du tétanos chez l'homme, une défiance ou un scepticisme qui se font jour de temps en temps lorsque la question est posée devant les Sociétés ou les Congrès de chirurgie. On a prétendu que l'emploi des injections préventives n'a pas influencé la mortalité par tétanos à Paris; que le tétanos se déclare assez souvent malgré les injections préventives; que les conditions qui permettent la prophylaxie du tétanos en médecine vétérinaire ne sont pas réalisables en médecine humaine; que le sérum serait moins actif sur l'homme que sur le cheval. Examinées de près, ces objections ne tiennent pas. Le nombre des insuccès s'explique par les conditions de l'intoxication et de l'immunisation antitétaniques; il n'y a pas un seul de ces opposants qui ne demanderait pour lui-même une injection préventive s'il était atteint d'une blessure tétanigène.

Il faut ne pas injecter de trop petites doses; il faut renouveler l'injection plusieurs fois si la plaie ne guérit pas, et ne jamais négliger le nettoyage chirurgical de la plaie.

Sérum antivenimeux. — On le prépare en immunisant des chevaux, qui reçoivent d'abord un mélange venin + hypochlorite de chaux, puis du venin pur; ils finissent par en supporter 80 doses mortelles (2 gr. de venin sec) en une seule injection. Il est difficile de mener à bien l'immunisation des chevaux : elle est traversée souvent par des accidents graves : endocardites, néphrites, abcès. Il faut seize mois de traitement pour obtenir d'un cheval un bon sérum (Calmette).

Le sérum antivenimeux est *polyvalent*, c'est-à-dire qu'il est préparé contre les divers types de venins.

La quantité de sérum nécessaire pour empêcher l'envenimation est d'autant plus grande que l'animal est plus sensible au venin, et que l'intervention est plus tardive. Le plus souvent, il suffit de 10 à 20 centimètres cubes pour sauver une personne mordue.

Sérum anticholérique. — Le choléra est un empoisonnement aigu par un poison que les vibrions élaborent dans l'intestin. On a cherché cette toxine et on s'est efforcé de préparer un sérum antitoxique. Le sérum préparé contre les corps des vibrions n'est pas actif contre le poison : le principe de cette sérothérapie est donc tout différent de celui de la vaccination Ferran-Haffkine.

La toxine cholérique, préparée en 1896 par Metchnikoff, Roux et Salimbeni, présentait cette particularité, qu'elle pouvait résister au chauffage à 100° pendant un quart d'heure. On prépare les chevaux par des injections intraveineuses.

Le sérum anticholérique n'en est encore qu'à la période d'essai. Il n'est guère sorti du laboratoire

qu'en 1909 à l'occasion de l'épidémie de Saint-Pétersbourg. Les doses devaient être considérables : 150 à 350 centimètres cubes. On le donnait par injections de 100 centimètres cubes, et directement dans la veine. Il y a des cas si foudroyants qu'on ne voit pas quel remède pourrait en triompher. Dans ces essais, d'ailleurs encore très peu nombreux, la mortalité a été diminuée de moitié. On travaille dans les laboratoires à perfectionner le sérum contre le choléra.

Sérum contre la peste. — Il est fourni par des chevaux immunisés contre le bacille pesteux. Le traitement des chevaux est long et difficile à mener à bien.

Les statistiques ont besoin d'être discutées. Tandis que Mayer, par exemple, enregistre de nombreuses guérisons, d'autres médecins annoncent que le nombre des décès est plus grand parmi les traités que parmi les non-traités ; ils allèguent la faiblesse du sérum et l'extrême sensibilité des Hindous à la peste. Lorsqu'on examine de près ces cas défavorables, on voit que le sérum a été donné trop tard, à trop faible dose, par injection sous-cutanée, et qu'on a cessé les injections trop tôt : le malade, abandonné à lui-même dès que l'hyperthermie avait disparu, est mort quinze et même trente jours après la dernière injection de sérum.

Chez l'homme, la peste évolue en cinq et six jours : si on la traite seulement le 3e ou 4e jour de la maladie, la guérison est à peu près impossible.

Les doses doivent être massives et il faut les répéter. Il ne faut pas pratiquer la sérothérapie antipesteuse avec les doses de la sérothérapie antitétanique. [1]

1. Duprat, avec des doses de 300 centimètres cubes, a guéri 38 pestiférés sur 43 qu'il a traités (mortalité de 15 p. 100 seulement).

En employant les injections intraveineuses (100 centimètres cubes, répétés 24 heures après), Penna, sur 200 malades,

On ne peut évidemment compter sur le sérum, tel que nous le possédons, pour guérir la peste pneumonique. Mais il a déjà rendu de bons services contre la peste bubonique. Dans une population soumise à une bonne hygiène, il est très utile pour compléter l'isolement d'un pesteux, par inoculations préventives aux personnes de l'entourage, et limiter un foyer épidémique.

Le **sérum antidysentérique** se donne à des doses de 20 à 80 et même 100 c.c. — ces dernières dans les cas extrêmement graves, où il y a une centaine et plus de selles par jour. De 1905 à 1907, Vaillard et Dopter ont appliqué le sérum à 512 cas aigus, chez des sujets de tout âge, dont 32 avaient une dysenterie sûrement mortelle et 170 une dysenterie grave. La mortalité moyenne n'a été que de 1,3 p. 100, tandis qu'elle a varié, dans diverses épidémies, entre 10 et 25 et même 50 p. 100. Le sérum soulage les malades de leurs terribles douleurs abdominales, de leurs vomissements et de leurs hoquets ; les selles sont de suite moins nombreuses et moins douloureuses ; la température baisse et le bien-être succède à l'anéantissement. Ces bons résultats sont en général obtenus dans une journée.

Le **sérum antiméningococcique** (Flexner) est employé contre la méningite cérébro-spinale épidémique. Il n'agit à peu près pas lorsqu'on l'injecte sous la peau des malades. Il faut l'inoculer au siège même de la maladie, dans le sac cérébro-spinal, par ponction lombaire. Il faut traiter le malade le plus tôt pos-

n'a eu que 14,2 p. 100 de morts. Ferrari à São Sebastião, n'a eu que 7,2 p. 100 de décès sur 44 malades. Une statistique de Ferrari permet de comparer les différents modes d'injection : par voie sous-cutanée, mortalité de 38 p. 100; par voie intra-péritonéale, 18 p. 100 et par voie veineuse, 7,2 p. 100.

sible et répéter les injections. Le sérum a abaissé la mortalité de 60-80 p. 100 à 25-10 p. 100.

Le **sérum antistreptococcique** est un sérum polyvalent, c'est-à-dire préparé avec plusieurs races de streptocoques. Il est difficile d'avoir une impression juste sur son efficacité chez l'homme. Les infections où interviennent les streptocoques sont multiples, et on emploie le sérum dans les maladies les plus dissemblables, depuis la fièvre puerpérale jusqu'à la scarlatine et au rhumatisme articulaire. On demande à l'Institut Pasteur de grandes quantités de ce sérum, pour l'usage médical et pour l'usage vétérinaire ; malheureusement il est rare qu'on envoie des renseignements sur les résultats obtenus.

Sérums antituberculeux. — Le sérum de Maragliano est fourni par des chevaux et des bovins traités par des éléments solubles du bacille tuberculeux.

Le sérum de Marmorek est donné par des chevaux immunisés avec des « bacilles primitifs », c'est-à-dire des bacilles jeunes qui possèdent à peine l'acido-résistance due à la texture ciro-graisseuse. Les mêmes chevaux sont en même temps immunisés contre les streptocoques, parce que les streptocoques sont souvent associés au bacille de Koch dans les lésions tuberculeuses. Sur ce sérum les avis sont différents. Certains observateurs rapportent une action favorable sur les tuberculoses osseuses et articulaires et sur des tuberculoses pulmonaires au début (abaissement de la fièvre et amélioration de l'état général).

SÉRO-VACCINATIONS.

Lorsqu'une vaccination ne va pas sans risques, on associe au vaccin un sérum spécifique : la séro-vaccination équivaut à la mise en train d'une immunisation active sous le couvert d'une immunité passive.

Clavelée. — En France, la loi ordonne la clavelisation des troupeaux en pays de clavelée et l'interdit en pays indemne. En Algérie la clavelée est endémique ; les moutons d'Algérie sont d'ailleurs beaucoup plus résistants que ceux de France. Il arrive que les moutons algériens, importés en grand nombre, débarquent sans malaise apparent et introduisent dans le troupeau français une clavelée maligne. Aussi l'on n'importe plus que des moutons clavelisés.

Borrel, qui a perfectionné la clavelisation en donnant un bon moyen de récolter à bon marché de grandes quantités de claveau *pur*, a obtenu un sérum anticlaveleux très actif en « chargeant » de virus des moutons guéris de la clavelée. Inoculé au mouton 24 heures avant le virus, ce sérum empêche (à la dose de 20-30 cc.) le développement de la maladie et même la pustule d'inoculation. En graduant la quantité de sérum, on peut inoculer simultanément le claveau et ne déterminer qu'une pustule immunisante, sans courir le risque que le virus envahisse tout l'organisme.

Le sérum employé seul est assez actif pour assurer la prophylaxie anticlaveleuse, par des injections curatives et préventives.

Il permet l'importation des moutons algériens sans danger de contamination pour le territoire français. Les moutons à importer reçoivent du sérum trois semaines avant l'embarquement. Des visites sanitaires éliminent ceux qui étaient en incubation de clavelée au moment de l'inoculation et qui auraient pu être embarqués malades. Cette sérothérapie sert les intérêts de l'élevage en Algérie et contribue à tarir le virus.

La *peste bovine* est une maladie épizootique qui a causé en Europe des pertes incalculables, surtout sur les animaux de races perfectionnées. La mortalité est toujours supérieure à 50 p. 100. Le microbe est inconnu :

mais on sait que le virus traverse les bougies filtrantes, même celles dont les pores sont les plus petits : c'est un virus ultramicroscopique. L'animal qui guérit garde une immunité invincible : à peine la maladie terminée, on ne peut le tuer en lui inoculant n'importe quelle quantité de sang virulent. Mais on ne peut immuniser les animaux par une méthode calquée sur la clavelisation, car l'inoculation produit une maladie aussi grave que la maladie naturelle.

On confère aux animaux une immunité qui peut durer de 4 à 6 mois en leur injectant de la bile d'animaux morts de la peste bovine (R. Koch) ; ce n'est pas une méthode pratique.

On obtient un bon sérum en *chargeant* de virus un animal guéri. La séro-vaccination de Kolle et Turner consiste à injecter en même temps du sérum et du sang virulent ; il faut les injecter en deux points différents du corps.

Il est toujours dangereux de faire de la thérapeutique avec un virus ; on risque de l'introduire ou de le répandre dans un pays où il n'existe pas. Le sérum seul suffit à assurer une bonne prophylaxie, à traiter les animaux malades et à préserver les animaux sains. La dose préventive est de 50 centimètres cubes. Des vétérinaires habiles ont pu, avec le sérum seul, abaisser la mortalité à 12 p. 100 (Nicolle.)

Les mêmes principes dirigent le traitement de la *Horse-sickness* (au Transvaal) et de la peste des porcs (*Hog-cholera*), qui sont des maladies septicémiques à virus ultramicroscopique.

VACCINS SENSIBILISÉS.

Si l'on imprègne de sérum antityphique, anticholérique, antipesteux, les microbes que l'on emploie comme vaccins contre la fièvre typhoïde, le choléra, la peste, on rend la vaccination moins douloureuse,

plus prompte, plus forte et plus durable (Besredka). Après avoir été immergés dans le sérum, les microbes sont débarrassés par lavages de toute trace de ce sérum ; ils ne doivent garder rigoureusement que ce qu'ils ont *fixé* ; il ne faut pas de sérum libre.

La qualité de ces vaccins est due à la *sensibilisatrice* qu'ils ont fixée [1].

TRAITEMENTS PHAGOCYTAIRES.

Lorsque l'on fait la numération des globules blancs pour établir le diagnostic et le pronostic de certaines maladies infectieuses, on mesure en quelque sorte les réactions et les moyens naturels de défense de l'organisme, on applique les lois de la Phagocytose. Il était naturel que l'on ne se bornât pas à enregistrer les phénomènes, et que l'on cherchât à intervenir activement en modifiant, en fortifiant, en dirigeant l'appareil phagocytaire.

Le grand péril des opérations chirurgicales, et surtout des opérations sur le ventre, est l'infection du champ opératoire ; jadis on l'inondait d'antiseptiques ; on détruisait les microbes, mais on lésait les tissus. Aujourd'hui, non seulement on a renoncé à l'anti-

1. L'association d'un sérum antirabique à l'émulsion de moelle peut être considérée comme une séro-vaccination, ou comme une vaccination avec un vaccin sensibilisé.

On ne peut compter sur ce sérum pour prévenir la rage chez les animaux ; encore bien moins en fera-t-on la base du traitement chez l'homme. Mais on l'a associé avec succès au virus fixe du traitement pasteurien, pour aider l'organisme à en résorber le plus possible. Dans ces mélanges virus-sérum, *c'est le virus seul qui immunise*, le sérum n'a d'autre rôle que d'en favoriser l'absorption. Un excès de sérum serait même nuisible ; il faut l'éviter.

Chez l'homme, on emploie le virus-sérum dans les cas où il faut que le traitement aille vite, par exemple lorsque le mordu se présente trop longtemps après la morsure, ou lorsque les morsures sont très graves (A. Marie).

sepsie pour la pure asepsie, mais on s'efforce d'amener sur les tissus opérés, en particulier sur le péritoine, des légions de ces cellules capables de digérer les microbes et de cicatriser les plaies : c'est pour cela que l'on injecte dans la cavité abdominale soit du sérum sanguin (tiédi à la température du corps), soit des substances qui exercent une « chimiotaxie » positive sur les globules blancs, par exemple l'acide nucléique.

Lorsque l'on emploie la méthode de Bier, qui consiste à poser des ventouses et des bandes de caoutchouc pour maintenir une plus grande masse de sang autour des abcès, des furoncles et d'autres infections aiguës, c'est encore aux phagocytes que l'on a recours, car l'œdème artificiel que l'on provoque s'accompagne d'un afflux de globules blancs (exp. de Schimodaira).

La méthode de Wright (vaccinothérapie) consiste à traiter les infections par des inoculations de corps microbiens (des microbes de l'infection elle-même), afin de développer le pouvoir opsonique du sérum (V. chap. X) : or ce traitement serait inapplicable si l'on n'avait pour se guider l'analyse quantitative et qualitative des phagocytes du malade.

Depuis quelques années, on étudie les actions chimiques capables de stimuler et de renforcer les phagocytes. Des solutions faibles (0,002 p. 100) de quinine exaltent le pouvoir phagocytaire, tandis que des solutions cinquante fois plus fortes produisent l'effet opposé. On a reconnu que les peptones sont de bons stimulants. D'après des expériences toutes récentes, il faut y ajouter l'iodoforme et diverses substances chimiques solubles dans les graisses, et qui agissent sans doute grâce à ce qu'elles peuvent pénétrer par dissolution dans les lipoïdes du protoplasma. Ces substances sont de véritables *stimulines* chimiques.

Peut-être est-ce encore un chapitre nouveau et des plus intéressants qui vient de s'ouvrir en thérapeutique avec des recherches telles que celles de Hamburger : l'action de certaines eaux minérales serait due à ce qu'elles excitent la phagocytose (exp. avec l'eau de la source Virchow, à Wiesbaden).

Ainsi, il s'en faut de beaucoup que la chimie et la physique, en s'emparant de plus en plus de la médecine, relèguent la phagocytose au rang des théories purement spéculatives. La doctrine des phagocytes, qui a déjà fait une nouvelle floraison avec les recherches purement biologiques sur les opsonines et les bactériotropines, joue encore un premier rôle, comme inspiratrice et explicatrice, dans l'étude des remèdes chimiques.

CHAPITRE XV

LES REMÈDES CHIMIQUES

LA CHIMIOTHÉRAPIE

Ancienneté des médications chimiques. « Stérilisation » de l'animal infecté. Maladies à protozoaires; exemple de la quinine. Association des recherches chimiques à l'expérimentation sur le vivant.

Les arsenicaux et le « 606 » ou *Salvarsan*.

Progrès dans le traitement de la maladie du sommeil et dans le traitement de la syphilis.

Observations sur l'immunité dans les maladies à Protozoaires. Races résistantes aux médicaments. Races résistantes aux sérums. Avenir de la chimiothérapie.

La médication chimique est vieille comme le monde. Elle remplit nos formulaires, encore enrichis par la chimie organique. Mais toute cette pharmacopée a fourni surtout des remèdes symptomatiques : l'un fait dormir, l'autre excite le cœur, d'autres apaisent la douleur. Les remèdes qui guérissent se comptent. Que peut-on citer après la quinine et le mercure?

La médication chimique d'aujourd'hui est à la recherche d'autres mercures et d'autres quinines, capables de détruire les microbes pathogènes sans endommager les cellules de l'organisme. En pratique et en théorie, elle est la chimie appliquée à la thérapeutique.

Ses remèdes doivent ressembler plus ou moins à des antiseptiques, et leur office à une stérilisation. Lorsque l'on connut les propriétés antiseptiques du

sublimé, R. Koch essaya d'en inoculer à des cobayes charbonneux pour tuer les bactéridies; mais l'animal en mourait. Cette simple expérience pose bien le problème avec ses difficultés. Le sublimé ne peut être employé pour « stériliser » un être vivant, parce qu'il tue les cellules des organes en même temps que les cellules microbiennes. La quinine est un bon remède parce qu'elle agit sur les parasites des globules rouges sans altérer — c'est du moins la règle générale — les globules eux-mêmes.

Il y a des cas où la stérilisation d'un tissu peut se faire sans le moindre inconvénient. Le mercure est le remède traditionnel de la syphilis, et l'application interne est limitée par la toxicité; mais on peut sans danger, après un contact suspect, l'appliquer sur la peau. Les expériences de Metchnikoff sur les chimpanzés et sur l'homme ont prouvé qu'une friction avec une pommade au calomel stérilise la peau où l'on vient d'inoculer le microbe de la syphilis et empêche l'infection. Ce traitement préventif, aussi efficace que simple, est entré dans la pratique.

Origines. — La renaissance de la chimiothérapie a eu plusieurs causes. La première, c'est la révolution pastorienne. Lorsqu'une maladie est due à un germe, que ce germe est connu, qu'on peut en l'inoculant transmettre la maladie à quelque animal de laboratoire, il y a place pour une thérapeutique expérimentale. L'animal nous permet d'aller beaucoup plus loin que l'observation clinique. Cependant, ce sont les progrès de la microbiologie qui ont paru d'abord reléguer à l'arrière-plan la médication chimique. On découvrit de merveilleux remèdes biologiques, préventifs et curatifs, qui surpassaient par leur spécificité et par leur efficacité tout ce qu'offrait l'arsenal du Codex : vaccins pastoriens contre le charbon, vaccination de la rage après morsure, sérothérapie. Pour-

quoi toutes les maladies infectieuses ne seraient-elles pas justiciables des mêmes méthodes?

Elles ne le sont pas toutes. Il y a un groupe de maladies infectieuses contre lesquelles la vaccination et la sérothérapie n'ont rien ou presque rien donné; ce sont des maladies à protozoaires. Le sérum d'aucun animal sensible au trypanosome de la maladie du sommeil et immunisé contre ce trypanosome n'a exercé d'action curative sur la maladie expérimentale d'autres animaux. Contre le paludisme, toutes les méthodes biologiques ont échoué, la quinine reste souveraine. De sorte qu'au lieu de chercher le vaccin ou le sérum des maladies à protozoaires, on s'est proposé de trouver pour chacune l'équivalent de la quinine.

Dans les cas où l'on a eu la main heureuse, ce fut le recommencement de l'histoire du quinquina et de la quinine. Un hasard, ou une trouvaille empirique, ou une tradition d'origine inconnue, a gratifié l'humanité d'un remède sur lequel les chimistes et les expérimentateurs ont pu s'exercer. C'est l'histoire récente des arsenicaux.

La découverte des microbes, la nécessité de chercher pour les maladies à protozoaires d'autres remèdes que les vaccins et le sérum, ces causes ont été secondées par le développement propre de la chimie et, surtout, de l'industrie chimique. Les fabriques de matières colorantes ont été les grandes pourvoyeuses des laboratoires de médecine expérimentale. On a pu varier les remèdes essayés comme on varie les teintures; et la *chimiothérapie* a été dans bien des cas une *chromothérapie*.

La méthode de recherches consiste à associer les expériences sur le vivant aux réactions de la chimie organique. Nous connaissons tel corps doué de telle propriété ; la molécule de ce corps possède un noyau principal sur lequel sont greffés des groupes atomiques

secondaires ; on constate que la propriété que l'on veut utiliser est attachée à l'un de ces groupes : on le fait varier, on le déplace, on lui substitue un autre groupe ; l'expérience nous renseigne sur les propriétés du nouveau composé et nous apprend les rapports de la structure moléculaire avec les vertus thérapeutiques.

Ehrlich a rendu un grand service à la médecine en associant, de plus près qu'on ne l'avait jamais fait, et dans des recherches sériées, la technique des chimistes et les expériences *in vivo* des biologistes. L'idée qui le guidait domine toute sa carrière et se retrouve dans ses plus anciens travaux : il a toujours cherché à expliquer les actions vitales par le mécanisme des réactions de la chimie organique. Il a représenté par des schémas stéréochimiques l'action réciproque de corps dont on ignore à peu près complètement la composition chimique : les toxines et les antitoxines. Il a désarticulé le protoplasma en groupes atomiques, à la fois substantiels et fonctionnels, qui sont comme les organes de la cellule ; pour faite suite à l'anatomie et à la physiologie des tissus et des organes, il a conçu une espèce d'anatomie et de physiologie moléculaire de la cellule.

La cellule est un monde où s'accomplissent des fonctions multiples, par des échanges continuels entre le protoplasma et le monde extérieur. Chacune de ces fonctions est représentée par un groupe ou « chaîne latérale », capable d'entrer en liaison (chimique) avec des groupes correspondants de substances étrangères, aliments, poisons, et aussi médicaments. Tous les phénomènes vitaux se ramènent à ces échanges, qui sont des phénomènes de nutrition et qui gardent partout le même caractère, qu'il s'agisse d'une albumine qui est assimilée, d'un sérum qui donne l'immunité, ou d'une quinine qui tue un hématozoaire. (V. chap. XI.)

Pour qu'une substance agisse sur une cellule, cellule d'organe ou cellule microbienne, il faut qu'elle se fixe sur le protoplasma. Un savant du Moyen Age ne disait-il pas que les remèdes doivent avoir des pointes ou des crochets pour s'accrocher aux organes ? Il n'y a guère de phénomène qui hante plus l'esprit des biologistes que cette fixation, phénomène physique d'adhésion moléculaire selon les uns, jeu chimique de chaînes latérales selon les autres.

L'antitoxine que l'on injecte au malade n'a d'affinités que pour la toxine correspondante. Mais l'arsenic que nous injectons à l'individu atteint de la maladie du sommeil a de l'affinité à la fois pour le parasite et pour les cellules d'organes déterminés. C'est une arme à deux tranchants. Il faut supprimer, du moins atténuer le plus possible, l'affinité dangereuse au profit de l'affinité salutaire : problème de substitutions chimiques. La tâche s'impose surtout pour les maladies à protozoaires ; il n'est pas défendu de viser les maladies bactériennes.

Nous connaissons des exemples de ce qu'on pourrait appeler ces affinités électives. Ehrlich lui-même a montré, il y a bien longtemps, que le bleu de méthylène possède une affinité spéciale pour les fibres nerveuses vivantes ; on a même tiré de cette coloration sur le vivant une précieuse méthode d'analyse anatomique : l'animal ayant été injecté avec du bleu de méthylène, on le sacrifie et l'on suit les fibres nerveuses, sur les coupes, comme de fins traits à l'encre bleue. En injectant la même couleur à une grenouille, on colore de la façon la plus délicate l'appareil nerveux des parasites qui se trouvent dans la cavité de son corps. Il y a dans les cellules des granulations qui se teignent électivement par le rouge neutre, d'autres qui se teignent par le bleu de pyrrol. Telle couleur prend sur la cellule nerveuse, telle sur la graisse : les colorations sont plus ou moins spécifiques. — On doit

se représenter de même une médication. Guérir la syphilis, c'est trouver un composé chimique qui « colore » le microbe de Schaudinn électivement, sans colorer les cellules.

Il est curieux de retrouver ici cet exemple des colorations, si souvent allégué à propos des anticorps par Ehrlich et par Bordet, avec des significations différentes. Théorie physique ou théorie chimique, il est trop tôt pour se demander quelle est la vraie. Le grand mérite d'une théorie est d'être utile, et celle d'Ehrlich a fait beaucoup travailler. On ne sera pas obligé de conserver tous les échafaudages quand la maison sera achevée.

Le nouvel essor de la chimiothérapie date de six années à peine. Les chercheurs, suivant des pistes distinctes, se sont attachés à différentes séries de corps chimiques : de là plusieurs méthodes, que l'on a de bonne heure associées, en combinant ou en faisant alterner les remèdes.

Voici l'indication des principaux remèdes chimiques essayés contre les maladies à protozoaires :

1° *Le trypanorouge et les couleurs de benzidine.*

2° *La série du triphénylméthane* : vert malachite, vert brillant, cristal violet, bleu victoria, parafuchsine, tryparosane...

3° *L'antimoine et les émétiques.* — Dans l'ordre historique et dans l'ordre logique, cette série a été étudiée après celle de l'arsenic et de l'atoxyl : la parenté chimique de l'arsenic et de l'antimoine devait suggérer l'essai de l'antimoine et des émétiques. L'émétique agit sur le parasite de la maladie du sommeil : on l'emploie chez l'homme. Salmon a observé qu'il agit — faiblement — sur l'avarie.

4° *Les arsenicaux et l'atoxyl.* — L'arsenic est un des plus anciens remèdes. Avant Dioscoride et Pline, les Chinois s'en étaient déjà servis.

Dès qu'on sut que la maladie du sommeil a pour agent un trypanosome, on lui appliqua le traitement arsenical. Mais l'acide arsénieux était trop toxique pour être d'un emploi facile. La découverte du *trypanrot* et les premiers succès obtenus avec la chromo*thérapie* auraient peut-être éloigné les médecins des traitements arsenicaux, si W. Thomas n'avait remis en honneur l'*atoxyl* (1905). L'atoxyl, découvert par Béchamp en 1863, n'est guère entré dans la médecine humaine qu'en 1902 : ce fut d'abord un remède de dermatologiste; on l'inocula dans les veines aussi bien que sous la peau. Thomas a eu le mérite de s'en servir contre la maladie du sommeil.

Ce n'est pas, comme on l'a pensé d'abord, l'anilide métarsénique, contenant 37,7 p. 100 d'arsenic. C'est, selon Ehrlich et Bertheim, le sel monosodique de l'acide paraminophénylarsénique; mais c'est bien le composé découvert par Béchamp.

Il contient 24 p. 100 d'arsenic. C'est une poudre blanche cristallisée, soluble dans l'eau et facile à stériliser. On l'a employé aussi sous forme de pommade. Quoiqu'il soit à peu près trente fois moins toxique que l'acide arsénieux, les doses trop fortes causent des accidents de néphrite et surtout des troubles de la vision qui vont jusqu'à la cécité complète.

L'atoxyl a été employé dans les trypanosomiases et dans plusieurs infections à spirilles : fièvre récurrente et avarie; il exerce une action curative et une action préventive. On a dit qu'il ne peut plus agir sur les trypanosomes de la maladie du sommeil, une fois qu'ils ont pénétré dans le liquide céphalo-rachidien; cependant, d'après plusieurs observateurs, les méninges seraient en général perméables (L. Martin). Dans le tube à expérience, il n'agit ni sur les trypanosomes ni sur les spirilles : l'organisme joue donc un rôle actif dans la médication.

L'atoxyl non toxique serait un remède parfait. En

exécutant des variations chimiques sur ce thème arsenical, on a obtenu une série de composés dont le dernier est 1.500 fois moins toxique que le premier.

Trois composés supérieurs à l'atoxyl ont été découverts dans cette série : d'abord l'*arsacétine*, quatre fois moins toxique que l'atoxyl pour la souris et moins toxique pour le singe : — ensuite, l'*arsénophénylglycine* (arsénophénylglycocolate de soude), de deux à quatre fois moins toxique que l'atoxyl, plus active sur les parasites et douée d'un pouvoir préventif plus énergique. Tout récemment, aux Philippines, Strong et Teague ont traité le surra des chevaux, avec l'arsénophénylglycine, dans des conditions qui sont celles de la pratique vétérinaire et non seulement d'un essai de laboratoire; ils ont guéri le tiers des animaux malades et réussi a enrayer l'épidémie. Dans la série des corps étudiés par Ehrlich, l'arsénophénylglycine avait le numéro 418; — enfin, le corps désigné sous le numéro 606, le *dioxydiamidoarsénobenzol* $C^{12}H^{12}O^2N^2As^2$) dont on emploie le chlorhydrate : c'est le remède célèbre que l'on a appelé « 606 », puis *Salvarsan*.

5° La toxicité des remèdes chimiques, la nécessité de traiter les rechutes, la crainte de créer une accoutumance des malades et des parasites aux médicaments ont suggéré les *médications combinées*, ou, plus justement, *alternées* (Laveran). Le médicament associé est tantôt de la même série, tantôt d'une autre série chimique que le médicament principal. Malgré les qualités de l'atoxyl, l'acide arsénieux garde la première place dans les traitements alternés.

Traitement de la maladie du sommeil. — A partir de 1906, l'atoxyl a été le remède le plus employé dans le traitement de la maladie du sommeil. R. Koch, aux îles Sese (lac Victoria), en donnait 0 gr. 50 deux jours de suite; vers la huitième heure après l'injec-

tion, les parasites disparaissaient du sang et des ganglions tuméfiés. Ils étaient absents une dizaine de jours ; on reprenait ensuite les injections. Il n'y avait pas d'inconvénient à faire la double injection à intervalles de six jours, pendant quatre ou six mois.

Koch observa ensuite que, si l'on cesse les injections, onze jours (au moins) après l'interruption les parasites peuvent se trouver de nouveau dans les ganglions ; à partir du vingt-cinquième jour on les retrouvait chez le quart des malades traités dans ces conditions, puis ils disparaissaient derechef et vers le soixantième jour on ne les trouvait plus. La guérison ganglionnaire ne signifiait pas la guérison définitive : il y avait des rechutes. Mais le traitement prolongé rendait possibles les campagnes de prophylaxie : les malades traités n'avaient plus de parasites dans le sang et n'approvisionnaient pas les glossines convoyeuses. Des cas légers guérirent après un traitement de quatre à six mois. A la fin de 1907, Koch évaluait que la mortalité chez les traités variait entre le dixième et le vingtième de ce qu'elle était chez les non-traités.

Il se produit des rechutes, même chez les malades soignés dès la première période, et même quatorze mois après la cessation du traitement. Plus le traitement a été intense, plus la rechute sanguine est tardive.

La soamine (atoxyl avec une molécule d'eau en plus) a paru un peu moins toxique que l'atoxyl ; L'arsénophénylglycine est douloureuse au point d'injection. Elle semble agir chez des malades sur qui l'atoxyl ne rend plus.

Des remèdes fournis par d'autres familles chimiques, le meilleur est jusqu'ici l'émétique, injecté dans la veine. Il faut l'essayer sur les malades chez qui l'atoxyl ne réussit pas. L'association atoxyl-émétique a souvent paru meilleure que chacun des médicaments administré seul. Avec une injection par semaine, on

maintient le sang et les ganglions indemnes de trypanosomes.

On a essayé les associations atoxyl-mercure et atoxyl-orpiment; l'atoxyl demeure le remède de fond.

Traitement de la syphilis. — L'étude expérimentale de l'avarie est toute récente. Elle date de la publication de Metchnikoff et Roux : la maladie peut être inoculée à coup sûr aux singes anthropoïdes, qui présentent non seulement l'accident primaire, mais des accidents secondaires semblables à ceux de l'homme. Par la découverte du microbe spécifique (1905), Schaudinn nous a donné le meilleur moyen de contrôler avec le microscope les expériences d'inoculation et de traitement. Pendant des siècles, on a vécu avec l'idée que l'avarie était exclusivement un mal de l'espèce humaine : depuis 1903, on l'a fait passer de l'homme aux singes supérieurs, puis des singes anthropoïdes aux singes inférieurs. On l'inocule maintenant au lapin et aux cochons d'Inde, mais l'homme est toujours le roi des animaux.

Il y a six ans, on aurait bien étonné les médecins en leur prédisant que les maladies à trypanosomes et la syphilis seraient un jour traitées presque par les mêmes remèdes. Cependant il existait déjà des analogies qui pouvaient guider les esprits : il y a longtemps que l'on a donné le nom de syphilis du cheval à une maladie à trypanosomes, la dourine, d'après des ressemblances cliniques. C'est encore Schaudinn qui affirma, sur des faits, la parenté des trypanosomes et des spirochètes : convaincu qu'un protozoaire ne peut être bien connu que si l'on peut en suivre complètement le cycle évolutif, il étudia en zoologiste les hématozoaires, et trouva dans le développement d'une même espèce des formes trypanosomes et des formes spirochètes. Quand le spirochète de l'avarie lui passa sous les yeux, il était préparé non seulement à voir,

mais à croire et affirmer. On discuta beaucoup, entre savants, les affinités du nouveau microbe : protozoaire ou bactérie? Ces recherches eurent l'heureux résultat d'attacher les esprits à un problème qui touchait à la pratique médicale de beaucoup plus près qu'on n'avait pensé. Elles préparèrent le renouveau dans le traitement de l'avarie.

Renouveau d'une idée ancienne : dans un article, daté de 1867, du *Dictionnaire des Sciences médicales*, on lit que l'arsenic vient quelquefois, après le mercure et l'iode, achever la cure : « ce sont surtout les accidents qui avaient résisté aux traitements antérieurs que l'on voit céder à l'influence de l'arsenic ».

Le traitement arsenical de l'avarie est une adaptation du traitement arsenical des trypanosomiases, inspirée par les idées de Schaudinn et par les travaux d'Ehrlich.

Salmon fit, dans le laboratoire de Metchnikoff, les premiers essais méthodiques avec l'atoxyl. La toxicité bien connue de l'atoxyl obligeait à en rester aux doses timides. L'arsénophénylglycine, essayée par Alt sur des paralytiques généraux, amena des rémissions. C'est en décembre 1909 qu'Ehrlich a mentionné pour la première fois un corps nouveau, renfermant le même radical arsénobenzol que l'arsénophénylglycine : le dioxydiamidoarsénobenzol, célèbre aujourd'hui sous la désignation « 606 » ou *Salvarsan*.

Tout ce qu'on a publié jusqu'ici sur le remède d'Ehrlich permet de certifier qu'il réalise un très grand progrès. Que l'avenir confirme les promesses du présent, et ce sera l'une des grandes conquêtes de la thérapeutique.

Phénomènes d'immunité dans les maladies à Protozoaires. — Races résistantes aux médicaments et aux sérums. — Nous devons à la chimiothérapie des connaissances nouvelles sur l'immunité

dans les maladies à protozoaires et sur l'immunité en général.

La question des doses est capitale : le but est de commencer et de finir le traitement du même coup, — un coup de massue. Les doses faibles ne guérissent que pour un temps, sans créer l'immunité ; surviennent des rechutes. Du traitement à la rechute, le trypanosome n'est pas resté le même. Il est quelquefois devenu plus sensible à l'action du médicament. On a l'impression « qu'à la suite de la résorption des parasites tués par l'atoxyl, l'organisme acquiert un degré d'immunité qui ne permet plus leur développement normal » (Ehrlich). Ce n'est le plus souvent qu'une immunité éphémère.

Mais ce que l'on observe le plus fréquemment, de la première atteinte à la rechute et d'une rechute à l'autre, c'est que l'efficacité du remède a diminué. Est-ce l'organisme, est-ce le parasite, qui a changé? C'est le parasite ; car si on l'inocule à un animal neuf, il résiste encore au même remède. L'inoculation du remède à doses faibles est le meilleur moyen de rendre un trypanosome résistant, et, ce qui est plus, de créer une *race résistante* de trypanosomes, qui se conserve telle à travers des centaines de passages, par transmission du caractère acquis.

On a créé dans les laboratoires des races de trypanosomes résistantes au trypanorouge, aux couleurs de benzidine, à l'atoxyl, à l'émétique. La résistance est une résistance de groupe, c'est-à-dire qu'elle existe vis-à-vis des médicaments d'une même série ou d'une même famille chimique : un trypanosome résistant au trypanorouge est encore sensible aux arsenicaux, mais il résiste à des couleurs de benzidine cependant assez différentes du trypanorouge. En éprouvant vis-à-vis de diverses familles de médicaments une même race résistante, on a vu que la biologie est d'accord avec la chimie pour ranger

l'émétique, c'est-à-dire l'antimoine, dans le même groupe que l'arsenic.

La résistance acquise vis-à-vis des corps d'une famille comporte des degrés ; ainsi, dans la famille arsenicale, une race résistante à l'atoxyl est sensible à l'arsénophénylglycine; si on la rend résistante à ce dernier composé, elle est encore sensible à l'émétique et à l'acide arsénieux. Reprise à nouveau par l'acide arsénieux, elle devient résistante à l'émétique ; mais on n'a pu créer de race résistante à l'acide arsénieux.

Ces observations ont des conséquences importantes dans la pratique ; elles enseignent qu'il faut au besoin attaquer un même trypanosome par plusieurs remèdes: les médications combinées ou alternées sont rationnelles. Les remèdes additionnent leurs actions sur le parasite, mais ils ne les additionnent pas forcément sur l'organisme, parce que leur toxicité ne porte pas toute sur les mêmes cellules d'organes. Les degrés de résistance aux médicaments d'une même famille montrent qu'on a raison d'associer l'atoxyl et l'acide arsénieux, bien que ce soient deux arsenicaux. Attaquer un même parasite avec plusieurs remèdes, c'est, dit Ehrlich, faire comme l'entomologiste qui fixe un papillon avec plusieurs épingles.

Bien qu'on puisse tourner la difficulté en administrant des traitements mixtes, l'apparition des races résistantes est un péril. Contre le trypanosome de la maladie du sommeil, par exemple, il n'y a qu'un très bon remède, l'atoxyl, et vis-à-vis de microbes qui lui résistent on se trouve fort désemparé, les autres remèdes étant trop faibles ou trop toxiques. Le péril s'aggraverait si les trypanosomes conservaient héréditairement la résistance dans leurs passages par les mouches tsé-tsé qui les convoient : le fait équivaudrait à la création d'une maladie plus virulente et moins guérissable, non seulement chez un individu, mais dans toute une contrée.

Les choses ne se passent pas dans l'organisme vivant comme dans un tube de verre. Cette constatation, faite déjà tant de fois, il faut la refaire ici.

Il y a des substances chimiques qui n'agissent sur les trypanosomes ni *in vitro* ni *in vivo* ; certaines sont actives *in vivo* et *in vitro*, par exemple l'émétique. Le bleu de méthylène agit sur certains spirochètes, dans le tube à expérience, à la dilution de 1 pour 6.000.000, et n'agit pas même à concentration 500 fois plus forte chez l'organisme-souris.

L'atoxyl n'agit pas *in vitro* et agit chez le vivant. Il y a même des substances qui, chez le vivant, favorisent la multiplication de certains parasites; il faut donc compter avec l'organisme comme avec la race du parasite, et le problème du meilleur médicament, pour le traitement premier, puis pour les rechutes, se pose de nouveau pour chaque espèce de trypanosome et pour chaque espèce animale : ce n'est pas pour simplifier les médications chimiques.

Lorsqu'un animal acquiert l'immunité vis-à-vis d'une infection bactérienne, il se développe en lui des *anticorps* qui se manifestent par certaines propriétés du sérum, bactéricides, préventives ou curatives. En est-il de même dans les infections à protozoaires et les remèdes chimiques provoquent-ils la formation d'anticorps?

Les propriétés microbicides et préventives du sérum des animaux trypanosomiés sont faibles, mais elles existent; elles apparaissent au cours des infections chroniques ou subaiguës. Il y a lieu de croire à la présence d'une sensibilisatrice analogue à celles que l'on connaît dans l'immunité antibactérienne, et qui agit en provoquant une phagocytose des parasites.

Il se forme des races de protozoaires résistantes au sérum des animaux, infectés ou provisoirement guéris, comme il se forme des races résistantes aux médica-

ments chimiques; dans beaucoup de cas, c'est bien une race qui se crée, car la propriété acquise se transmet pendant un assez grand nombre de générations, comptées par les passages sur souris.

Les anticorps chez les animaux infectés de trypanosomes proviennent sans doute des trypanosomes détruits et résorbés. En même temps, la destruction rapide d'un grand nombre de parasites peut répandre dans l'organisme de l'hôte des substances qui agissent comme des poisons, — des espèces d'endotoxines. Chez les hommes atteints de maladie du sommeil, la disparition des trypanosomes sous l'influence de l'atoxyl est souvent suivie d'une poussée fébrile (L. Martin). L'injection d'un remède chimique, à dose non toxique, tue quelquefois les souris en détruisant leurs parasites. Ehrlich déconseille de traiter avec le 606 les petits enfants qui ont l'avarie héréditaire à forme septicémique, parce qu'il craint une intoxication par les substances dérivées des spirochètes brusquement dissous.

Lorsqu'un malade donne une réaction de Wassermann négative, et que le traitement par le 606 la rend positive, ce fait paradoxal s'explique, selon Ehrlich, par une production d'anticorps sous l'influence d'une dose non curative. Et c'est une production locale d'endotoxine, sous l'action de l'arsenic ou du mercure, qui provoque cet éclat ravivé des efflorescences cutanées, connu sous le nom de phénomène de Herxheimer.

Les observations sur les races résistantes aux médicaments ou aux sérums nous ont instruit sur la virulence des Protozoaires. Les bactéries aussi acquièrent une résistance aux actions défensives des organismes supérieurs : les streptocoques et les bacilles charbonneux qui s'enveloppent d'une capsule muqueuse, les bacilles typhiques qui ne se laissent pas agglu-

tiner par le sérum du sujet même qu'ils ont infecté, les bactéries qui sécrètent des *agressines*, manifestent des propriétés de résistance. Ces « vaccinations de microbes » donnent à penser que les lois de la virulence sont au fond les mêmes pour les bactéries et pour les protozoaires.

Rien ne dit qu'il n'existera pas aussi une médication chimique des infections bactériennes, et que nos vaccins et surtout nos sérums d'aujourd'hui, trouvailles merveilleuses d'un empirisme très savant, ne céderont pas la place à des remèdes physico-chimiques mieux définis et plus mécaniques.

C'est de la chimie qu'on attend de nouveaux progrès dans l'art de guérir. Le mot de Duclaux est ici à sa place :

Avec Pasteur, la chimie a pris possession de la médecine, et il est à prévoir qu'elle ne la lâchera pas.

FIN

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION VII

CHAPITRE I. — **Fonctions générales des microbes. — Les cycles du carbone et de l'azote** 3

La circulation de la matière ; assimilation et désassimilation. Vues de Lavoisier. Cycles du carbone et de l'azote. Rôle des microbes : I. Ameublissement du sol et formation de la terre arable. — II. Fermentation des substances ternaires ; décomposition des amidons, des celluloses. Les fumiers. Hypothèses sur la formation des charbons de terre. — III. Putréfaction des matières albuminoïdes. — IV. Nitrification et dénitrification : dans l'agriculture ; dans l'épuration biologique des eaux d'égout. — V. Fixation de l'azote atmosphérique dans le sol : par les bactéries libres ; par les bactéries associées aux algues ; par les bactéries des nodosités des Légumineuses. — Notion des microbes utiles : fermentations alimentaires et industrielles.

CHAPITRE II. — **Les microbes dans le corps humain. — La vie à l'abri des microbes. — La flore intestinale** 28

Les microbes dans le corps et sur le corps des animaux et de l'homme : peau, muqueuses, bouche et estomac.
La vie à l'abri des microbes. Idées de Pasteur. Les élevages aseptiques. Exemple des Roussettes.
La flore intestinale de l'homme : quantité des microbes ; espèces ; variations.
Putréfactions intestinales. La flore et le régime. Produits de putréfaction et autointoxications.
Associations et antagonismes. Exemple du choléra. Expériences de Metchnikoff, de Bienstock, de Tissier. Principes de la bactériothérapie intestinale. Le lait aigri ; les cultures, pures et associées.
Si le gros intestin est inutile. L'intestin est-il perméable aux microbes? Recherches sur l'anthracose et sur la tuberculose. La muqueuse peut se défendre.

Pages

CHAPITRE III. — **Forme et structure des microbes.** 57

Microbes animaux et microbes végétaux. Protozoaires. Champignons et bactéries.
Formes extérieures des bactéries. Membrane ; cils vibratiles, capsules. Multiplication. Spores.
Pléomorphisme des bactéries. Place des bactéries dans la classification.
Noyau des bactéries : noyau diffus.
Reproduction et sexualité chez les microbes.
Composition chimique.

CHAPITRE IV. — **Physiologie des microbes** 81

Nutrition. Définition de l'aliment. Alimentation d'une mucédinée ; expériences de Raulin. Portée de ces expériences. Alimentation des levures et des bactéries. Importance de la constitution chimique de l'aliment. La bactérie du sorbose. La notion de terrain.
Respiration. Vie aérobie et vie anaérobie.
Les bactéries pourprées.
Sécrétion des diastases ou enzymes.
Produits des cultures. Produits d'excrétion. Autointoxication des cultures.
Production de chaleur. Production de lumière. Production de matières colorantes.
Action de la chaleur sur les microbes ; bactéries thermophiles.
Action de la lumière ; rayons ultra-violets.
Physiologie des protozoaires. Ce sont des cellules très riches en fonctions diverses et très différenciées. Nutrition ; digestion ; respiration. Irritabilité. Reproduction. Parasitisme. Adaptations et spécificités. Cycle évolutif et second hôte. Cultures.

CHAPITRE V. — **Les microbes pathogènes. — L'infection.** 122

ORIGINE. — SPÉCIFICITÉ. — VIRULENCE. — *Comment la virulence a pu être acquise. Evolution des microbes. Les « Para » et les « pseudos ». Diminution et augmentation de la virulence. Pasteur et l'atténuation des virus.*
L'INFECTION. — *Conflit entre le microbe et l'organisme. Modes de transmission. Microbisme latent. Les « porteurs de germes ». Nombre de microbes suffisant pour déterminer l'infection. Les associations microbiennes. Voies de pénétration et d'inoculation. Rôle de l'intestin. Les terrains d'élection et les cellules réceptrices. L'incubation.*

Pages

CHAPITRE VI. — **L'inflammation et la phagocytose.** 148

Point de vue de la pathologie comparée. L'inflammation suivie dans la série des espèces. Elle se définit par la phagocytose. Inflammation chez les invertébrés dépourvus de nerfs et de vaisseaux. Phagocytes et digestion intracellulaire. Chimiotaxie. Phagocytes de l'homme. Phagocytose dans les infections chroniques. Exemples du spermophile et de la gerbille.

CHAPITRE VII. — **Les protozoaires pathogènes. — Les virus filtrants** 160

Maladies à Protozoaires. La découverte de Laveran. Importance de la forme et du cycle évolutif. Protozoaires intracellulaires. Hérédité dans les maladies bactériennes et dans les maladies à protozoaires.

Maladies à microbes dits invisibles. L'ultramicroscope. La filtration. Divers types de virus filtrants. Microbes extrêmement fins décrits dans les maladies épithéliales à pustules. Lésions des cellules infectées.

CHAPITRE VIII. — **Les toxines. — Toxines microbiennes et végétales. — Endotoxines** 179

Toxines microbiennes et végétales. Définition. Toxines solubles. Caractères. Toxines et diastases. Ressemblances et différences. Incubation. Pénétration dans l'organisme. Fixation élective. Expérience de Wassermann. Toxines végétales : ricine, abrine, crotine. Production d'antitoxines.

Endotoxines. Définition. Toxicité des corps microbiens. Toxine et endotoxine du vibrion cholérique. Existe-t-il des antiendotoxines? Importance des inoculations intraveineuses.

CHAPITRE IX. — **Tuberculine et malléine. — Toxines animales : venins** 198

Tuberculine et malléine. Le phénomène de Koch. Action de la tuberculine. Réactions locales, réactions générales. Résistance de la tuberculine aux agents physiques qui détruisent les autres toxines. Spécificité. Pas d'antituberculine ? Accoutumance à la tuberculine. Réaction cutanée de v. Pirquet. Tuberculine et anaphylaxie.

Toxines animales : venins. Les venins dans la série animale. Serpents venimeux. Action physiologique des venins. Propriétés digestives. Hémolyse par les venins. Action de la lécithine. Lécithides de Kyes. Immunité naturelle de certains animaux vis-à-vis des venins.

Pages

CHAPITRE X. — **L'immunité. — Phagocytose et immunité humorale** 215

Premières idées de Pasteur sur l'immunité. Résistance qu'a rencontrée la doctrine phagocytaire. Immunité cellulaire et immunité humorale.

Antigènes et anticorps. L'alexine. Les deux substances : expériences de Bordet.

La phagocytose est un fait d'observation directe. Ferments des leucocytes. Analogies avec les ferments digestifs.

Le phénomène de Pfeiffer. Opsonines et bactériotropines. Les anticorps ne sont pas la mesure exacte de l'immunité.

CHAPITRE XI. — **L'immunité. — Toxines et anti-toxines. — Conceptions chimiques et physiques de l'immunité** 241

Théorie des chaînes latérales. Origine des anticorps. Théorie des équilibres chimiques.

Le point de vue physique : Bordet. Phénomènes d'adsorption ou d'adhésion moléculaire. Explication de la spécificité. Analogies entre les réactions d'anticorps et des réactions de colloïdes. Actions des lipoïdes.

La Phagocytose et les toxines. Rôle nécessaire de l'organisme. L'origine des anticorps et l'expérience de Wassermann. Les phagocytes vis-à-vis des poisons minéraux et des poisons microbiens, toxines et endotoxines.

CHAPITRE XII. — **L'anaphylaxie** 267

Définition de l'anaphylaxie. Expériences de Richet et Portier. Anaphylaxie à divers poisons. Anaphylaxie au sérum normal : phénomène d'Arthus. La « maladie du sérum » : observations de v. Pirquet et Schick. Anaphylaxie vis-à-vis de cellules et d'extraits d'organes. Anaphylaxie passive.

Etude des poisons de Richet et de l'anaphylaxie sérique. L'anti-anaphylaxie (Besredka) : ce n'est pas une vaccination. Applications de ces recherches à la sérothérapie. Chauffage des sérums. Théories de l'anaphylaxie. Vue générale sur les anticorps.

CHAPITRE XIII. — **Applications de la bactériologie. — Les diagnostics** 288

Diagnostics directs. Constatation immédiate du microbe. Ensemencements du sang. Examen des matières fécales. Diagnostics indirects. Cytodiagnostics.

Diagnostics biologiques. L'agglutination : *spécificité, agglutinations de groupe ; variations des microbes au point de*

Pages

vue de l'agglutination. Précipitation : *emploi en médecine légale et dans la recherche des fraudes. Applications à l'anthropologie; confirmation de l'origine simienne de l'homme.* La fixation de l'alexine : *expérience première de Bordet ; applications en clinique. Réaction de Wassermann et sérodiagnostic de la syphilis. Nature des substances en jeu dans cette réaction.* Réactions d'hypersensibilité : *tuberculine.*

CHAPITRE XIV. — **Les vaccins et les sérums** 305

Vaccination avec des virus inconnus. Variole : variolisation et vaccination jennérienne. Clavelée. Rage : traitement pastorien. Vaccinations avec microbes atténués : Charbon, Rouget du porc. Péripneumonie des bovidés. Vaccins contre le choléra, la fièvre typhoïde, la peste. Essais de vaccination anti-tuberculeuse.

Bactériothérapie : intestinale, buccale, nasale. Applications en chirurgie.

Sérothérapie. Diphtérie. Tétanos. Venins. Choléra. Sérum contre la peste, la dysenterie bacillaire, la méningite cérébro-spinale. Sérums antistreptococciques. Sérums antituberculeux.

Séro-vaccinations : Clavelée. Peste bovine. Peste porcine.

Virus-vaccins sensibilisés. Expérience d'Ehrlich et Morgenroth. Vaccins de Besredka : Fièvre typhoïde, Peste. Virus-sérum dans le traitement antirabique.

Traitements phagocytaires.

CHAPITRE XV. — **Les remèdes chimiques (Chimiothérapie)** 329

Ancienneté des médications chimiques. « Stérilisation » de l'animal infecté. Maladies à Protozoaires ; exemple de la quinine. Association des recherches chimiques à l'expérimentation sur le vivant.

Les arsenicaux et le « 606 » ou Salvarsan.

Progrès dans le traitement de la maladie du sommeil et dans le traitement de la syphilis.

Observations sur l'immunité dans les maladies à Protozoaires. Races résistantes aux médicaments. Races résistantes aux sérums. Avenir de la chimiothérapie.

3224-3-11. — PARIS. — IMP. HEMMERLÉ ET Cie
Rue de Damiette, 2, 4 et 4 *bis*.